

Bibliothek  
der  
Technischen Hochschule

**Ja**

**294**

(Emp. Bd. 1, 1)  
Braunschweig



*Dieter Laas*





Dietrich 1963  
7a - 294  
Erg. Bd 1,1

# DIE PHARMAZIE

1. Beiheft / 1. Ergänzungsband

---

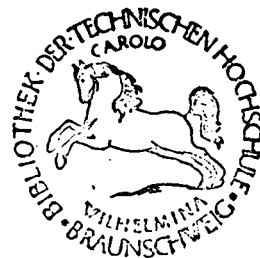
## DIE PENICILLINE

von

**Prof. Dr. med. Hans Killian**

Nach einem Vortrag, gehalten vor der Studentenschaft

der Universität Halle am 10. April 1946



Arbeitsgemeinschaft medizinischer Verlage GmbH.

---

VERLAG DR. WERNER SAENGER, BERLIN

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. F. von Bergmann, Dr. W. Saenger,  
W. Mueller, Berlin SO 16, Am Köllnischen Park 3. G-21112

---

Dr 4 - 11 46 5500 - Druck: C. Schuster & Co., Druckerei GmbH., Niedersedlitz bei Dresden

## VORWORT

Der folgende Bericht über die Entdeckung der Penicilline, ihre Erforschung bis zur Aufklärung der Strukturformeln, soll als vorläufige Grundlage für den Aufbau unserer Kenntnisse von diesen wertvollen antibiotischen Substanzen dienen und gleichzeitig als Einleitung für eine Folge spezieller Mitteilungen. Dadurch, daß nunmehr endlich eine Reihe von Originalmitteilungen, besonders die Arbeiten Sir Alexander Flemings und Sir H. W. Floreys, sowie diejenigen des Oxford-Kreises, ferner einzelner anglo-amerikanischer Forscher und ausgezeichnete Referate von Wettstein und Adams, Hallauer, Plattner, Wallenfels und einiger anderer Autoren in unsere Hände gelangt sind, läßt sich ein Einblick in die Vorgänge gewinnen, welche sich jenseits unserer Grenzen, in der anglo-amerikanischen Sphäre, abgespielt haben. Als Hauptquelle dient zunächst ein Selbstbericht von Sir Fleming über die Entdeckung des Penicillins sowie ein Vortrag, welchen H. W. Florey im Juni 1944 vor der Royal Society of Arts in Westminster als „Le Neve Foster“-Vorlesung hielt. Es ist beabsichtigt, die vorliegende, infolge der Zeitverhältnisse noch recht unvollständige Schrift möglichst bald zu ergänzen und zu erweitern.

Halle/Saale  
Vogelsang 4

H. Killian





# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort . . . . .	3
I. Pyocyanase, ein Vorläufer des Penicillin . . . . .	7
II. Sir Alexander Flemings Entdeckung . . . . .	9
III. Zwischenphase . . . . .	13
Antibiotica mit unbekannten Formeln . . . . .	13
Antibiotica mit bekannten Formeln . . . . .	16
IV. Florey, Chain und der Oxford-Kreis . . . . .	18
V. Testverfahren und Standardisierung . . . . .	19
VI. Die Oxford-Einheit . . . . .	21
VII. Der Züchtungsprozeß . . . . .	23
VIII. Einige Angaben über die Produktion . . . . .	27
IX. Chemische Aufarbeitung, Reinigung und chemische Struktur . . . . .	28
Grundgerüst . . . . .	35
Abbautabelle A . . . . .	36
Abbautabelle B . . . . .	37
X. Bakteriologische Angaben . . . . .	38
Pencillin-empfindliche Keime . . . . .	38
Penicillin-mäßig-empfindliche Keime . . . . .	39
Penicillin-resistente Keime . . . . .	39
Penicillinkonzentrationen, die vollständige Wachstumshemmung verursachen . . . . .	40
XI. Vergleich der Sulfonamid- mit der Penicillinwirkung . . . . .	43
XII. Der Nachweis der chemotherapeutischen Wirkung . . . . .	46
Chemotherapeutische Versuche am Tier . . . . .	47
XIII. Pharmakologische Untersuchungen . . . . .	48
XIV. Applikationsformen . . . . .	51
XV. Klinische Erfahrungen mit der Penicillintherapie . . . . .	54
XVI. Kritische Bemerkungen zu den Erfahrungen mit Penicillin in Italien . . . . .	55
XVII. Indikationen zur Penicillintherapie . . . . .	58
Kontraindikationen . . . . .	59
XVIII. Erfahrungen nach Fachgebieten . . . . .	59
A. Chirurgie . . . . .	59
B. Innere Medizin . . . . .	63
C. Geburtshilfe und Gynäkologie . . . . .	65
D. Dermatologie . . . . .	65
E. Oto-Rhino-Laryngologie . . . . .	68
F. Ophthalmologie . . . . .	68
Literaturverzeichnis . . . . .	70



## I. Pyocyanase, ein Vorläufer des Penicillin.

Man pflegt heute die Wirkung der Penicilline als antibiotisch zu bezeichnen, ein Ausdruck, der unseres Wissens von Vuillemin 1889 und Ward 1899 geprägt wurde. Die Geschichte der antibiotischen Phänomene reicht zurück bis in die Jahre 1877, als Pasteur und Joubert sowie Tyndall beobachteten, daß zwei Organismen in ein und demselben Nährsubstrat gleichzeitig nicht gut gedeihen, weil offenbar Rivalitäten und Antagonismen vorliegen. Einerseits dachte man wohl an eine Konkurrenz um den Nährboden und Verdrängungserscheinungen, andererseits aber auch an Schutzwirkungen einer Keimart gegen die andere durch Erzeugung gewisser Stoffwechselprodukte, wie etwa Milchsäure, Zitronensäure, Alkohole u. a. Heute versteht man unter antibiotischer Wirkung aber nicht bakterizide Effekte, wie sie durch banale Stoffwechselprodukte hervorgerufen werden, sondern nur die Wirkung spezifischer, meist toxischer Stoffe, die, in kleinsten Mengen produziert, einen selektiven Aktionsradius gegen andere Erreger besitzen. Pasteur hatte wohl als erster festgestellt, daß gewisse Keimarten einen Stoff produzieren, der das Wachstum von Milzbrandbazillen verhindern könne, jenes Erregers, dessen Sporen ihrer hohen Resistenz wegen normalerweise als Testobjekt für die Prüfung der Wirkung desinfizierender Substanzen gewählt werden. Die wahre Bedeutung dieses antibiotischen Phänomens und seine Auswirkungen sind Pasteur nicht bewußt geworden, und es geriet seine Entdeckung förmlich in Vergessenheit.

Da geschah es, daß kurz nach Entdeckung und Isolierung des *B. pyocyaneus* Freudenreich 1889 bemerkte, daß ältere Kulturen dieses Keimes eine stark bakterizide Wirkung auf andere ausübten. Durch Erhitzen der Lösungen wurde der größte Teil der Wirkung vernichtet. Emmerich und Loew untersuchten hiernach diese Erscheinung und kamen zu der Überzeugung, es müsse sich um die Wirkung eines Fermentes handeln, das sie „Pyocyanase“ nannten. Unter Doerrs Leitung haben in Wien 1908 Raubitschek und Land-

steiner festgestellt, daß Lipoidextrakte von *Pyocyaneuskulturen* nicht nur hohe bakterizide, sondern auch hämolytische Wirkungen besitzen. Ein Jahr später untersuchten Raubitschek und Ruß die Wirkstoffe des *B. pyocyaneus* näher. Es gelang ihnen nachzuweisen, daß es sich nicht um ein Ferment handeln könne. Fukuhara hat im gleichen Jahr festgestellt, daß die fragliche Substanz sowohl in den Bakterienleibern vorhanden ist, als auch in die Bouillonkulturen übergeht. Das Auftreten der wirksamen *Pyocyaneuslipoid*e geht nach Gundel mit dem Auftreten von Fettsäuren parallel. In einer Arbeit von Gundel und Wagner 1930 sind Angaben über den antibiotischen Aktionsradius der *Pyocyanase* zu finden. Noch in einer Verdünnung von 1:1600 sah man völlige Hemmung der Kulturen von Staphylokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Streptokokken, Diphtherie- und Milzbrandbazillen nach etwa 12 bis 24 Stunden Bebrütung. Nicht dagegen wurde die *Coli-Typhus-Gruppe* beeinflusst, ähnlich wie bei den Penicillinen. Gundel hat auch *Coli*-, Typhus- und Streptokokkenlipoid e untersucht und einen schwachen Effekt gegen Milzbrandkeime feststellen können. Der Wirkstoff war in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln, z. B. Alkohol, Benzin, Benzol, Azeton, Petroläther und Chloroform, löslich und daher extrahierbar. Schon 1906 wurde in Deutschland ein Präparat unter dem Namen „*Pyocyanase*“ in den Handel gebracht, das auch heute noch von den Sächsischen Serumwerken, Dresden, hergestellt wird.

Auf Grund dieser Kenntnisse hat dann Hettche 1932 mit modernerer Untersuchungstechnik die basischen und die sauren Anteile des *Pyocyaneuswirkstoffes* zu trennen versucht und festgestellt, daß die Hauptwirkung den Säuren zukommt. *Pyocyaneuskulturen* lieferten schon nach 24 Stunden in großen Mengen Lipoid e, die zum größten Teil aus Neutralfetten und Phosphatiden bestehen. Bei längerer Bebrütung wurde reichlich Lipase frei, welche die Neutralfette in saure Produkte mit hochbakterizider-hämolytischer Wirkung spaltet. Die Fettsäuren, so glaubte Hettche, verliehen der Keimart *Pyocyaneus* einen Schutz gegen andere Erreger, den wir heute als antibiotische Wirkung bezeichnen würden.

Diese deutschen Untersuchungen sowie die Existenz des deutschen Handelspräparates *Pyocyanase* waren Fleming bekannt. (Siehe seine Originalmitteilungen.) Die *Pyocyanase* ist das erste antibiotische Präparat gewesen und damit der Vorläufer des Penicillins. Die Arbeit der deutschen Forscher diente seinerzeit Chain und Florey nicht nur als Anregung, sondern auch als Grundlage und Ausgangspunkt ihrer Arbeiten über das Penicillin. Die großen Erfolge mit den bakterio-statisch wirkenden Sulfonamiden aber ließen neue Hoffnungen entstehen und waren wahrscheinlich der wesentlichste Impuls für die englischen Forscher, die Untersuchungsreihe über andere antibiotische Stoffe zu beginnen.

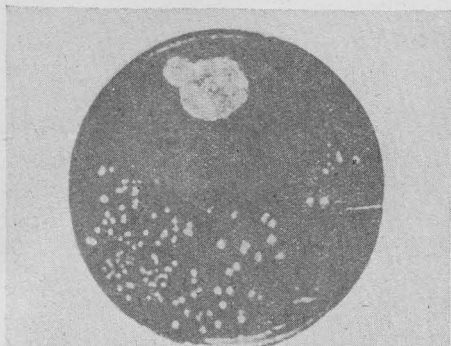
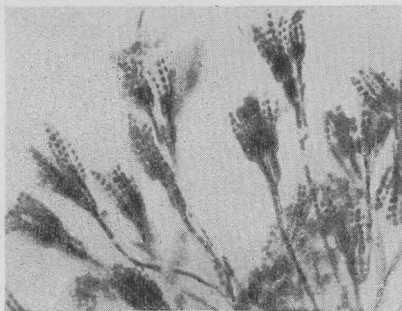


FIG. I.—This photograph shows the original contaminated culture which led to the discovery of penicillin. The patch at the top is the growth of mould (*Penicillium notatum*). In the lower third, normal staphylococcal colonies are seen. For some distance around the mould, the growth of staphylococci has been suppressed.

Until recently, all penicillin produced in Britain and the U.S.A. was derived from sub-cultures of the mould colony shown in this photograph (which is reproduced from Fleming's 1929 paper in the *British Journal of Experimental Pathology*).

#### Abbildung 1

Flemings Originalplatte,  
welche zur Entdeckung des Penicillins  
führte, mit Originaltext



#### Abbildung 3

*Penicillium notatum* Westling  
(nach Wettstein).

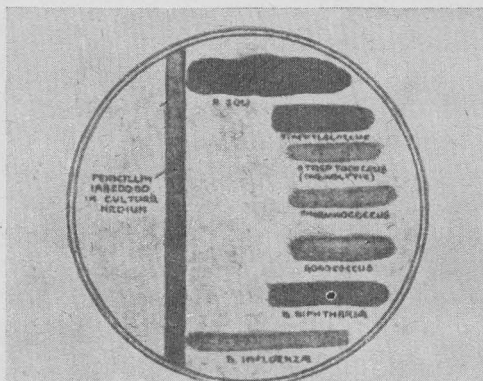
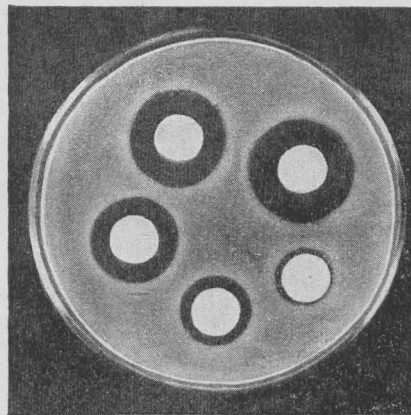


FIG. II.—This drawing, also reproduced from Fleming's 1929 paper, shows the differential bacteriostatic effect of a penicillin-containing fluid in a gutter made by cutting out a strip from the agar medium. Inocula of various bacteria have been made at right angles to the gutter. Growth of *B. coli* and *H. influenzae* is not inhibited at all, while growth of the other organisms is inhibited in varying degrees.

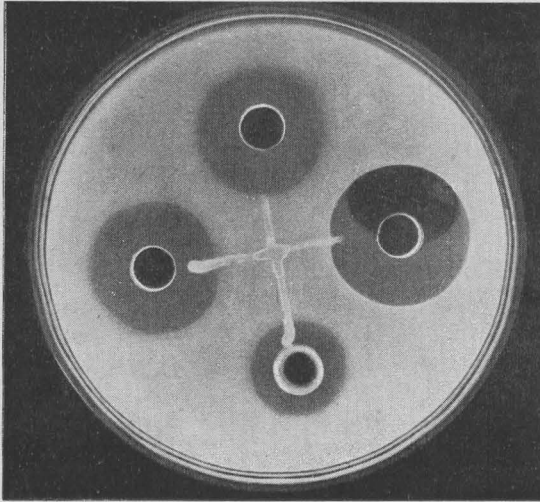
#### Abbildung 2

Flemings Test-Versuch auf Empfindlichkeit der  
verschiedenen Erreger. Links, senkrecht, der  
Penicillin-Streifen; rechts, quer, die verschiedene  
Kulturstriche: oben *Bact. coli*, unten der  
Influenza-Bazillus, beide unempfindlich.



#### Abbildung 4

Vincent-Test mit runden Filterpapier-  
scheiben, welche auf die beimpfte Agar-  
platte aufgelegt werden.  
(Nach Wettstein)



Diffusionsplatte zum Nachweis antibakterieller Pilzwirkstoffe. Stärke-Traubenzuckeragar-Gußplatte mit *Micrococcus aureus* und *Coli*-Strichbeimpfung.

Links Penicillin, rechts Notatin (mit Kaliumjodidprobe) oben Patulin, unten Penicillin (Pilzmikrokultur in Glasring).

Abbildung 5 (Nach Knöll)

Dunkelfeldaufnahme, wenig verkleinert.

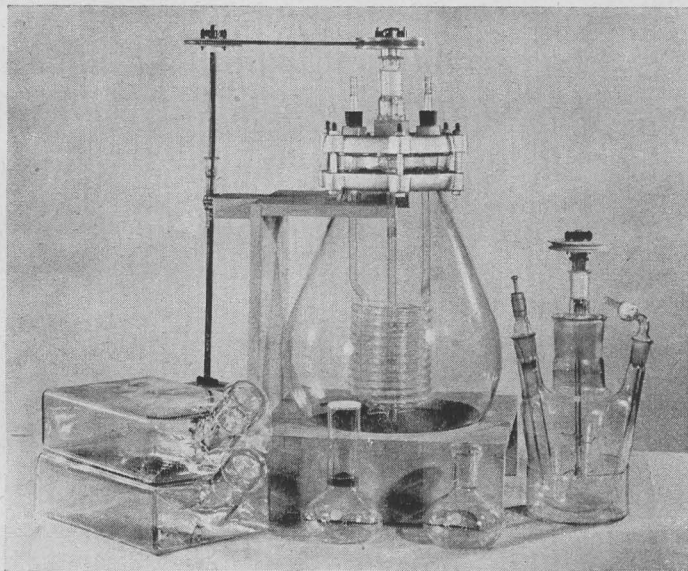


Abbildung 6

Züchtungsgefäße für Penicillingewinnung in Oberflächen- und submerser Kultur. (Nach Knöll)

## II. Sir Alexander Flemings Entdeckung

Professor Sir Alexander Fleming vom Inoculation-Departement des St. Marys Hospital, London, wurde vor einiger Zeit gefragt, wie er zur Entdeckung des Penicillins gekommen sei. Er meinte, als Schüler Wrights habe er von jeher dem Verhalten der Leukozyten im Kampf gegen die Bakterien und denjenigen biologischen Kräften, welche Bakterien schädigen oder auflösen können, besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Während des ersten Weltkrieges hat Fleming sich intensiv mit Wundinfektionen befaßt, und er kam zu der Überzeugung, daß den Leukozyten eine besondere Abwehrkraft, beruhend auf einem Wirkstoff, zukäme. 1922 gelang es ihm, ein antibakterielles Ferment der Leukozyten fraglicher Natur aufzufinden, welches er „Lysocym“ nannte. Dieses ist wahrscheinlich mit jenen Beta-Lysinen der Leukozyten identisch, welche wir heute als wesentlichen Faktor des natürlichen Schutzes gegen Infektionen ansehen. Durch seine Untersuchungen kam er zu einer sehr kritischen Stellung gegenüber unseren bekannten Antiseptica, weil diese größtenteils die Leukozyten mehr schädigen als die Bakterien, gegen welche sie eingesetzt werden.

Die entscheidenden Vorgänge, welche zur Entdeckung des Penicillin führten, vollzogen sich im September 1928, während Fleming, angeregt durch eine Arbeit von Bigger, über die Variationsbreite pathogener Staphylokokken arbeitete. Im Rahmen seiner Untersuchungen wurden nach dem üblichen Agarplattenverfahren Staphylokokken angezüchtet und verschiedenen Schädigungen ausgesetzt. Eines Tages zeigte sich, daß auf einer dieser Platten mit Kulturen des *Staphylococcus aureus* eine Schimmelpilzkolonie entstanden war, welche einen markanten Wirkungshof erkennen ließ, dadurch nämlich, daß sie in bestimmtem Umkreis offenbar die Staphylokokken zur Auflösung gebracht hatte (Abb. 1).

Diese Originalplatte hob Fleming als bemerkenswert auf. Sie ist uns sogar durch ein Fotogramm überliefert, und trotz der schlechten Wiedergabe sei die Reproduktion der historischen Platte hier eingefügt.

Man erkennt darauf im oberen Teil gut den Schimmelrasen, im unteren Teil die gewachsenen Kulturen des *Staph. aureus* und bemerkt infolge Diffusion eines unbekannten Wirkstoffes in den Agar einen breiten Hemmungshof, in welchem die Kokken offensichtlich verschwunden sind.

Der fragliche Pilz war, wie später durch Raistrick und seine Mitarbeiter festgestellt wurde, ein *Penicillium notatum* Westling. Der Stamm wurde überimpft, und von Subkulturen stammen alle wissenschaftlichen und therapeutischen Ausbeuten einschließlich der Großzüchtung bis etwa Ende des Jahres 1943.

Der Name *Penicillium* bedeutet Pinsel und bezieht sich auf die eigenartige Pinselform des Konidienträgers dieser Schimmelpilze, auf dem die Sporen sitzen. Die Reproduktion einer Abbildung von

Wettstein läßt sehr schön die Bildung des *Penicillium notatum* erkennen (Abb. 3).

Sowohl die Größenverhältnisse als auch die Form des Konidienträgers (Sporenträgers) lassen weit über 400 verschiedene Gruppen, Untergruppen und Variationen dieser anspruchslosen saprophytären Schimmelpilze (Fungi) unterscheiden. Die Differentialbestimmung ist sehr schwierig und wird nur von ganz wenigen beherrscht, z. B. von van Beyma thoe Kingma des Schimmelpilzinstituts in Baarn (Holland). Der Katalog dieses Institutes weist über 200 Arten auf. Das *Penicillium notatum* Westling ist seinerzeit in Dänemark erstmalig auf faulenden Blättern des Ysop, eines blauen Lippenblütlers, isoliert worden und gehört dem Typus nach in die sogenannte Chrysogenumgruppe. Das *Penicillium chrysogenum* und das *Penicillium notatum* zeigen nur kleine Unterschiede bezüglich der Sporengröße. Es gibt Übergänge. Auch produzieren sie beide Penicillin. Nach Plattners Angaben ist einer der besten Penicillin bildenden Stämme des N. R. R. L. (Northern Regional Research Laboratory) von Coghill isoliert worden und stellt einen Chrysogenumstamm dar. Einen Überblick über die Penicilline finden wir in dem klassischen Werk von Thom und in dem reich illustrierten Buch von Bio urge. Während man zunächst dachte, daß der von Fleming aufgefundene Penicillin produzierende Notatumstamm einzigartig sei und deshalb eine allgemeine Jagd auf diesen Stamm begann, fand man später, daß auch andere Penicillien antibiotische Substanzen oder sogar Penicillin erzeugen, ja sogar Aspergillusarten. Wachstum und Penicillinproduktion fanden nur unter aeroben Bedingungen statt.

In der Regel wächst *Penicillium notatum* zunächst als Oberflächenkultur weiß an und nimmt bei der Sporulation eine matte graugrüne Färbung an. Die Oberflächen verdichten sich, wellen sich und lassen goldgelbe Flüssigkeitstropfen darauf erkennen. Ein gelbgefärbter Wirkstoff sinkt von der Oberfläche des Pilzrasens allmählich in die Nährlösung. Durch Monokulturen gelang es uns (Jaworski), Varianten zu züchten und darunter Stämme des *Penicillium notatum*, welche völlig weiß wachsen. Dasselbe berichtet Plattner von einem hochwirksamen Stamm des *Penicillium notatum*, der in dem Institut für spezielle Botanik der E. T. H. Zürich gezüchtet worden ist. Heute werden die aktiven, produktiven Stämme an verschiedenen Stellen gesammelt und kultiviert, so z. B. in einer Zentralstelle der Universität, Minnesota, der National Collection of Type Cultures des Lister-Institutes, Elstree, Herts, in der Pilzsammlung des N. R. R. L., Illinois Prätorio, im Schimmelpilzinstitut in Baarn (Holland), in dem mikrobiologischen Institut der Fa. Schott & Söhne in Jena (Knöll) u. a. Meine eigene Sammlung von etwa 150 Stämmen ging zum größten Teil verloren.

Die außerordentliche Mühe, welche man sich allerorten, auch in Deutschland, mit der Anzüchtung und Selektion neuer Stämme gegeben



hat, ließ erkennen, daß die Penicillinproduktion nicht an irgendeine Spezies gebunden ist, sondern daß unter bekannten Penicillin liefernden Arten, wie *Penicillium notatum*, immer nur einzelne Stämme als aktive Produzenten festgestellt werden können. So gibt es eine große Anzahl von *Penicillium-chrysogenum*- und *Penicillium-notatum*-Stämmen, welche im Gegensatz zu Flemings Originalstamm kein Penicillin liefern und auch durch Reizverfahren und Zusatz von Wachstoffsstoffen in der Nährlösung nicht dazu gebracht werden können.

Fleming züchtete seine Originalstämme damals noch in natürlichen Nährlösungen, nämlich Fleischbouillon. Er fand, daß sein Pilzstamm in Oberflächenkultur wuchs und daß er nach graugrüner Verfärbung durch Sporulation eine wirksame Substanz in das Nährmedium ausschied. Der hierbei auftretende gelbe Farbstoff (Chrysogenin) ist ihm offenbar entgangen, da ja Fleischbouillon gelbe Eigenfarbe besitzt. Nunmehr konnte er mit dem Nährsubstrat allein antibakterielle Wirkungen gegen verschiedene Keimarten hervorrufen. In primitivster Weise grub er in eine gewöhnliche Agarplatte auf der einen Seite eine Furche, füllte sie mit Nährflüssigkeit, welche den Wirkstoff enthielt (sogenannter Rinnentest), oder beimpfte die Agarplatte mit einem Schimmelpilzstrich (Strichtest). Rechtwinklig hierzu setzte er Strichkulturen verschiedener Keimarten und wartete nunmehr die Wirkung der antibakteriellen Substanz ab, die allmählich in den Agar diffundierte. Dieser einfache Test gelingt nur, weil die bei 24 Grad Temperatur gebildete antibiotische Substanz bei Bruttotemperaturen von 37 Grad nicht sofort zerstört wird und der Pilz bei dieser Temperatur nicht weiterwächst.

Auch die Originalplatte eines dieser ersten entscheidenden Versuche (1929) auf antibiotische Wirkung ist uns erhalten und sei hier reproduziert (Abb. 2).

Sie läßt erkennen, daß oben *B. coli* und unten der Pfeiffersche Influenzabazillus in ihrem Wachstum als einzige völlig unbeeinflusst blieben. Alle übrigen pathogenen Erreger zeigten sich dagegen in verschiedenem Maße hochempfindlich, darunter die Staphylokokken, die Streptokokken, Gonokokken, Diphtheriebazillen.

Die primitiven Versuche Flemings ermöglichten analog den Versuchen mit Pyocyanase die eindeutige Schlußfolgerung, daß eine aktiv wirksame Substanz vorhanden sein mußte, welche eine recht unterschiedliche Wirkung auf die Keimarten entfaltete. Fleming nannte den unbekannten Stoff „Penicillin“. Er grenzte nun die penicillinempfindlichen von völlig penicillinresistenten Bakterienstämmen ab, eine Auswahl, die heute noch nach einer Großzahl mühevollster bakteriologischer Untersuchungen vieler Autoren ihre Gültigkeit besitzt und die sich darüber hinaus auch im Tierexperiment sowie im Rahmen menschlicher Therapie größtenteils bestätigt hat.

Um einen Eindruck von der Wirksamkeit des Penicillins in der Kulturflüssigkeit zu erhalten, machte Fleming Verdünnungen von 1:500 bis 1:800 und konnte damit noch das Staphylokokkenwachstum vollkommen unterdrücken, und dies, obwohl nur sehr wenig Wirkstoff unter den damals noch sehr ungünstigen Züchtungsbedingungen in die Nährlösung übergang. Dennoch erkannte Fleming die einzigartigen Eigenschaften des aufgefundenen Penicillin, das gegenüber den Desinfizientien, Phenol oder Karbol, mengenmäßig eine dreifache Wirkungsstärke erkennen ließ.

Als Schüler Wrights hat Fleming in konsequenter Durchführung seiner Forschungsbestrebungen sofort die Wirkung des Penicillin auf tierische und menschliche Leukozyten untersucht, aber keinerlei schädigende Wirkung feststellen können. Sicherlich hat auf ihn diese Entdeckung den größten Eindruck gemacht, und er war sich vollkommen im klaren, einen wesentlichen Fund für die Medizin gemacht zu haben. Deshalb versuchte er nun mit allen Mitteln eine Extraktion der wirksamen Substanz in ähnlicher Weise, wie dies deutsche Forscher zur Gewinnung der Pyocyanase durchgeführt hatten, in der Absicht, die Extrakte gegen Wundinfektion einzusetzen. Das Penicillin aber erwies sich als ein sehr labiler Körper, und all seine Konzentrationsversuche, die ohne Mithilfe von Chemikern oder Biologen durchgeführt wurden, schlugen fehl. So blieb nur die Möglichkeit, die gewonnene penicillinhaltige Nährflüssigkeit als solche, welche unseren heutigen Kenntnissen nach höchstens 2—3 OE. pro ccm enthielt, in einigen Fällen infizierter menschlicher Wunden anzuwenden. Ein erkennbarer geringer Erfolg war zweifellos beschieden. So kam es, daß Fleming schon im Jahre 1931 in einer Arbeit über Antiseptica dringend empfahl, das hochwirksame Penicillin gegen Infektionen durch penicillinempfindliche Erreger zu versuchen.

Das Penicillin fand aber zunächst keine therapeutische Anwendung, sondern ausschließlich eine bakteriologische, und zwar zum Zweck der Isolierung und Differenzierung penicillinresistenter Keimarten aus Mischkulturen; insbesondere gelang die Isolierung des Pfeifferschen Bazillus, des Friedländerschen Kapselbazillus aus Mischkulturen der Flora des Nasen-Rachen-Raumes und der Luftwege.

Man hat mehrfach Flemings Entdeckung des Penicillin nur als einen glücklichen Zufall hingestellt. Dies zu Unrecht. Das Signum eines wahrhaft genialen Menschen ist es, auf Grund einer scheinbar nichtigen Beobachtung blitzschnell die entscheidende Schlußfolgerung zu ziehen und damit zu einer klaren wissenschaftlichen Fragestellung zu kommen. Diese Eigenschaft müssen wir unbedingt Sir Fleming zuerkennen, denn in wenigen entscheidenden Sekunden hat er das Phänomen antibiotischer Wirkung voll erkannt und ist sich der Bedeutung seiner Entdeckung bewußt geworden. Er gibt selbst zu, daß sicherlich schon viele Bakteriologen und Ärzte dieselben oder ähnliche Erscheinungen auf Agarplatten beobachtet hätten, daß ihm aber die

Entdeckung nur deshalb geglückt sei, weil er zufälligerweise den Phänomenen antibiotischer Wirkungen größtes Interesse entgegenbrachte und sozusagen dafür sensibilisiert war.

### III. Zwischenphase

Die Untersuchungen von Fleming haben zunächst in der Öffentlichkeit keinen Eindruck gemacht und wären beinahe in Vergessenheit geraten. Nur Clutterbuck, Lovell und Raistrick vom Hygiene- und Tropeninstitut der Universität in London wandten 1932 dem Penicillin erneut ihr Interesse zu. Inzwischen hatte nicht nur Hettche seine aufschlußreichen Arbeiten über Pyocyanase veröffentlicht, sondern man hatte auch sehr intensiv nach anderen antibiotischen Wirkstoffen gesucht. Vor Flemings großer Entdeckung kannte man außer dem Pyocyaneusstoff nur die Penicillinsäure, die Mykophenolsäure und Kojisäure. Bis zum Januar 1939 wurden dann aber das Citrinin, Terrein, Fumigatin, Spinulosin, Ravenellin, Mellein und das N.N'Dioxyd des Dioxyphenazins gefunden, sowie chemisch zum großen Teil aufgeklärt. Eine ganze Reihe weiterer Stoffe wurden in den folgenden Jahren isoliert. Nach den Zusammenstellungen von Chain und Florey, später von Kiese und Hallauer u. a. füge ich die beifolgenden Übersichtstabellen dieser Antibiotica mit unbekannten und bekannten Formeln ein. Über die neuesten Antibiotica, wie das Streptomycin u. a., liegen noch keine ausreichenden Nachrichten vor.

#### Antibiotica mit unbekannten Formeln

Keimart	Wirkstoff	Autor und Jahr der Isolierung
<i>B. pyocyaneus</i>	Pyocyanin	Emmerich und Loew, 1908 Raubitschek, Landsteiner, Ruß, 1909 Gundel, 1909, Hettche, 1933/34 Miß Schoental, 1941
	$\alpha$ -oxy-phenazin	
	Lysin	
	Wirkstoff gegen Protozoen	Singh, 1942.
<i>B. brevis</i>	Gramicidin } Thyrothricin Tyrocidin }	Dubos, 1939, Herrell und Heilmann, 1941/42
<i>Actinomyces antibioticus</i>	Actinomycin A u. B (polycyclische Stickstoffverbindung)	Waksman, Woodruff, 1941 Waksman u. Tishler, 1942
<i>Actinomyces lavandulae</i>	Streptotricin	Waksman, Woodruff, 1941/43
<i>Proactinomyces Gardner</i>	Proactinomycin	Gardner u. Chain, 1942

Keimart	Wirkstoff	Autor und Jahr der Isolierung
<i>Penicillium notatum</i> Westling	Notatin (wahrscheinlich identisch m. Penicillin B u. Penatin), ein Flavo- protein	Coulthard u. a., 1942
<i>Penicillium notatum</i> Westling	Penatin (wahrscheinlich = Notatin)	Kocholaty, 1942
<i>Penicillium claviforme</i>	Claviformin	Raistrick u. Mitarbeiter, Chain, Florey, Jan- nings 1942/44 Wilkins u. Harris 1942
<i>Penicillium patulum</i>	Patulin	do.
<i>Penicillium gliocladium</i> fimbr.	Gliotoxin	Weinding u. Emerson, 1936 u. a. Duttacher, 1941
<i>Aspergillus fumigatus</i> m. <i>Helvola</i> Yuill	Helvolinsäure	Wilkens, Harris, 1942 Chain, Florey u. a., 1943
<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavacin	Waksmann, Hornig, Spender, 1943
<i>Aspergillus clavatus</i>	Antibiotica ohne Namen	Wiesner, 1942
<i>Aspergillus giganteus</i>	Gigantin	Philpot, 1943
<i>Aspergillus flavus</i> und andere <i>Aspergillus</i> arten	Antibiotica ohne Namen	White 1940 u. Glister 1941 (Wirkung auf Coli-Typhus- Gruppe u. Shiga, Ruhr, Cho- lera u. Bact. dysente- riae)
<i>Aspergillus flavus</i>	Aspergillussäure	Bursch u. Toth, 1943; Jone, Rake, Hamre, 1943; Menzel u. Mite, 1943; White, Hill, 1943
<i>Aspergillus</i> Fusorien, Cephalospo- rien, Mikrosporien, Epi- dermophyten, Achorien- arten, Actinomyceten	Myocine	Vonkennel, Kimmich, Lembke, 1943, u. a.
<i>Aspergillus flavus</i> u. a.	Flavicin, Parasiticin	Waksmann, 1943 McKee, Philamy, 1943

Leider haben sich die meisten Substanzen, mit Ausnahme der Penicilline, als toxisch erwiesen und konnten deshalb keine Verwendung finden. Insofern steht das Penicillin wirklich einzigartig da, und das allerdings war ein großer Zufall. Es befinden sich unter den genannten Körpern wohl der eine oder andere, der einer näheren Untersuchung wert wäre, so besonders die von White 1940 und von Glister 1941 aus *Aspergillus flavus* u. a. Arten isolierten Antibiotica, weil sie gegen die Coli-Typhus-Gruppe, gegen Erreger der Shiga-Ruhr und gegen Cholera sich als wirksam erweisen, ein Aktionsradius, der größer zu sein scheint als derjenige des Penicillin.

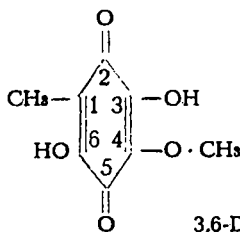
Besondere Bedeutung kommt im Rahmen der Züchtung des *Penicillium notatum* auch dem Notatin zu, welches offenbar identisch ist mit dem Penicillin B oder dem Penatin, weil sich dieser Stoff sehr störend in unseren Kulturen bemerkbar machte. Das Notatin vermag unter bestimmten Züchtungsbedingungen Glukose zu oxydieren und sich in Glukonsäure unter Freiwerden von Wasserstoffsuperoxyd umzuwandeln. Dieses übt bakterizide Wirkung aus und ergibt eigenen Erfahrungen nach einen Hemmungshof von abgezielten, scharfen Rändern (vgl. hierzu die Arbeit Knöll), wie die echten Desinfizientien, wenn man nach einem der bekannten, für Penicillin gültigen Diffusionsverfahren austestet. Wie viele sind einer Täuschung anheimgefallen und haben geglaubt, Penicillin vor sich zu haben, während Notatin in Wirklichkeit die prächtigen Hemmungshöfe verursachte. Durch eine einfache Farbstoffprobe mit Kaliumjodid ist man in der Lage, die Prüfung auf Notatin vorzunehmen (siehe Abb. 4). Auf besonderer Gußplatte mit Zusatz von Traubenzucker und löslicher Stärke ergibt ein Tropfen Kalium jodatum, in den Bereich des Hemmungshofes gebracht, Blaufärbung, wenn Notatin vorhanden ist. Die Farbstoffproben auf Penicillin sind unzuverlässig. Die Unterschiede der Hemmungszonen und -ränder bei Penicillin, Notatin, Patulin, Citrinin sind jüngst von Knöll eingehender beschrieben worden. Penicillin ergibt einen unscharfen Rand, Patulin typische Ringe im Sinne des Liesegang-Phänomens. Während Fleming noch mit natürlichen Nährböden arbeitete, verdanken wir Raistrick und seinen Mitarbeitern die Entdeckung des Farbstoffes Chrysogenin und den Übergang zu synthetischen Nährlösungen, so z. B. der bekannten Czapek-Dox-Nährlösung. Ihnen verdanken wir aber auch die wichtige Feststellung, daß die wirksame Substanz aus der Nährlösung durch organische Lösungsmittel, wie Äther, extrahiert werden kann. Dies aber nur, wenn vorher eine starke Ansäuerung bis etwa pH<sub>2</sub> durchgeführt worden ist. Damit war der erste Schritt zur Reinigung und Konzentrierung des Penicillins gemacht. Dagegen gelang es diesen Autoren nicht, das Penicillin durch Abdampfen des Äthers oder in wäßrigen Lösungen zu konzentrieren, denn hierbei ging die wirksame Substanz fast völlig verloren. So kam man zu der Überzeugung, es leider mit einer sehr instabilen Substanz zu tun zu haben. Die großen Schwierigkeiten des Reinigungs- und Gewinnungsprozesses haben damals zu einer dramatischen Phase der Penicillinforschung geführt, denn Raistrick und seine Mitarbeiter gaben auf. Sie stießen nicht auf das nötige Verständnis, und es gelang Raistrick auch nicht, Kliniker von der Notwendigkeit therapeutischer Versuche zu überzeugen. Durch eine weitere Arbeit von Reid wurde die Skepsis nur noch gesteigert, und manch einer sprach dem Penicillin wegen Mangels an Stabilität damals jeden praktischen Wert für die Medizin ab. Dies war meines Erachtens der kritischste Moment in der ganzen Entwicklungsgeschichte der Penicilline.

# Antibiotica mit bekannten Formeln

Keimart      Wirkstoff      Formel      Erste Beschreibung durch

*Penicillium spinulosum*

Spinulosin

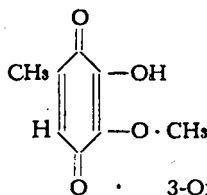


Birkinshaw u. Raistrick 1939

3,6-Dioxy-4-methoxy-2,5-toluchinon

*Aspergillus fumigatus*  
*Fresenius*

Fumigatin  
Fumigacin

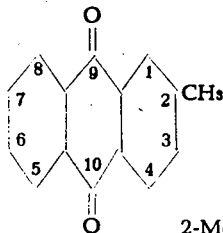


Anslow, Raistrick 1938/42;  
Oxford, Raistrick 1942;  
Waksmann, Horning, Spenser 1943

3-Oxy-4-methoxy-2,5-toluchinon

*Helminthosporium-arten*

Derivate des 2-Methyl-anthra-chinons (Catanin u. a.)

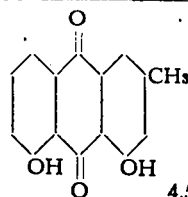


Oxford 1942

2-Methylanthrachinon

*Helminthosporium-arten*

Ravellenin

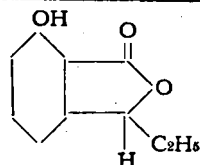


Raistrick, Robinson, White 1936

4,5-Dioxy-2-Methylanthrachinon

*Aspergillus melleus*

Mellein

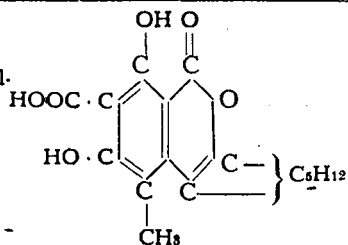


Nischikawa 1933

Lakton der 6-Oxy-2-(α-oxypropyl)benzoesäure

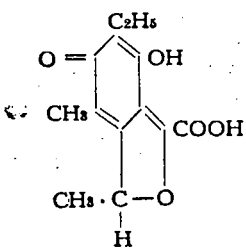
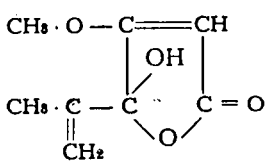
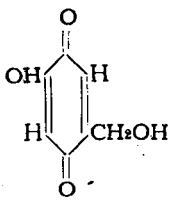
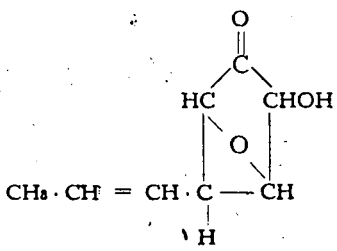
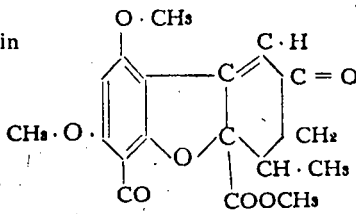
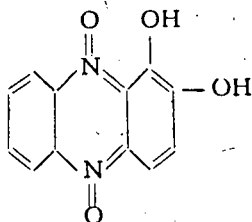
*Penicillium stoloniferum*

Mycophenol-säure



Alsberg u. Black 1913

Mycophenolsäure

Keimart	Wirkstoff	Formel	Erste Beschreibung durch
<i>Penicillium citrinum</i>	Citrinin		Raistrick, Smith 1941; Hetterinton u. Raistrick 1931
<i>Penicillium puberulum</i> <i>Bainier</i> <i>Penicillium cycloplum</i>	Penicillinsäure		Black u. Alsberg 1910/11; Oxford, Raistrick 1942
<i>Aspergillus oryzae</i>	Kojisäure		Saito 1907; Yababuta 1924
<i>Aspergillus terreus</i>	Terrein		Raistrick, Smith 1936
<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griseofulvin		Oxford, Raistrick, Simonert 1939
<i>Chromobakt. iodinum</i>	N, N'-Dioxyd des Dioxyphenazin		Clano, McIlvain 1938; Schoental 1941

#### IV. Florey, Chain und der Oxford-Kreis

Es ist nun das unbestreitbare Verdienst von Sir H. W. Florey und Chain, trotz der kritischen Lage und allgemeinen Skepsis auf die Untersuchungen von Fleming zurückgegriffen zu haben. Es hatte sich herausgestellt, daß Kulturen von *Penicillium notatum* nach vorübergehenden Ermüdungserscheinungen wieder wirksam werden konnten. Hieraus schöpfte man offenbar wieder neue Hoffnungen. Die Gründe nun, welche Chain und Florey erneut die Initiative ergreifen ließen und warum sie sich zu einem genaueren Studium der ganzen Gruppe der Antibiotica entschlossen, gehen aus einer ihrer Originalmitteilungen hervor.

Florey begann 1929 zunächst über jenes Lysocym der Leukozyten zu arbeiten, welches Fleming 1922 entdeckt hatte. Die Arbeiten schleppten sich dahin. Erst 1937 gelang Roberts eine Reinigung und Konzentration des Stoffes, über den später Chain und Eppstein 1940 berichteten. Sicherlich kam gelegentlich der Diskussionen auch Flemings Penicillin in das Blickfeld der Autoren, und nunmehr entschloß man sich, ähnliche antibiotische Wirkstoffe einer Untersuchung zu unterziehen und einen Arbeitsplan unter Auswahl der wichtigsten Antibiotica aufzustellen. Hierunter stand an erster Stelle die von den deutschen Autoren Emmerich und Loew, Raubitschek, Gundel und anderen entdeckte und beschriebene Pyocyanase. An zweiter Stelle folgte Flemings Penicillin, an dritter Stelle die Wirkstoffe der *Subtilis-mesentericus*-Gruppe. Man begann offenbar zuerst mit dem Studium des *B. pyocyaneus*, und Miss Schoental gelang die Isolierung von drei verschiedenen wirksamen Substanzen, nämlich dem Pyocyanin, dem  $\alpha$ -oxy-phenacin und einem Lysin. Alle drei erwiesen sich als toxisch. Die Tatsache, daß nun Penicillinextrakte sich als ungiftig erwiesen, dabei einen außergewöhnlichen Aktionsradius gegen pathogene Keime besaßen, gab den Ausschlag. Man vernachlässigte die *Subtilis-mesentericus* Gruppe und beschränkte sich nunmehr auf die Erforschung des Penicillins bzw. später der Penicilline.

Nachdem der Bakteriologe Fleming an den chemischen Schwierigkeiten und Raistrick auch aus anderen Gründen gescheitert war, entschlossen sich Florey und Chain im Hinblick auf die überaus mannigfaltigen Erfordernisse zur Aufstellung einer Spezialforschungsgruppe, um rascher vorankommen zu können. So entstand der berühmte Oxford-Kreis, gebildet zumeist aus Mitgliedern der Sir-William-Dunn-School of Pathology in Oxford. Außer Florey und Chain gehörten ihr an: Dr. Abraham, Professor Gardner, Dr. Heatley, Dr. Jennings, Dr. Sanders, Dr. Fletcher und Miß Dr. Florey, die Gattin Sir H. W. Floreys. Ferner wurden die Arbeiten wirksam durch Mr. Glister und seine technischen Assistentinnen (Penicillin-Girls) sowie Mr. Kent und den Chemiker Mr. Galloway und Mr. Burt unterstützt. Die Bildung des Oxford-Kreises fällt in das Jahr 1938.



Ihre Aufgabe teilte sich nunmehr in mannigfaltige Richtungen. Es galt zunächst, die günstigsten Züchtungsbedingungen des Pilzes festzustellen, Testverfahren zum Nachweis des Penicillins auszuarbeiten, um die Erfolge aller chemischen Manipulationen zur Reinigung und Konzentration zu kontrollieren. Ferner mußte man die Wirkung auf verschiedene Bakterienstämme in größerem Maßstab prüfen, die empfindlichen und die unempfindlichen Stämme voneinander trennen und vieles andere mehr, bevor an klinische Prüfungen herangegangen werden konnte. Diese Untersuchungen liefen parallel, und ich lasse deshalb einzelne Abschnitte mit kurzen Angaben über den neuesten Stand der Probleme folgen, soweit darüber Nachrichten vorliegen. Des besseren Verständnisses wegen seien die Testverfahren und die Standardisierung vorweggenommen.

## V. Testverfahren und Standardisierung

Fleming prüfte seinerzeit die antibiotische Wirkung der angereicherten Nährlösungen durch seinen Strichtest. Später ging er zu einem Lochtest über. In eine mit dem Teststamm *Staph. aureus* beimpfte Agarplatte werden Löcher bestimmten Ausmaßes gestanzt (bei uns 9 mm Durchmesser) und die Scheiben entfernt. In die Höhlungen kommen verschiedene Verdünnungen der zu untersuchenden Flüssigkeit. Diese diffundiert in den Agar und erzeugt nach Bebrütung von 37 Grad Hemmungshöfe mit etwas unscharfem Rand. Die Methode eignet sich ganz allgemein für die Untersuchung antibiotisch wirksamer Substanzen, wie desinfizierender Mittel, und läßt sehr schön die Diffusionsverhältnisse erkennen.

In Oxford schuf Heatley den sogenannten Zylindertest (cup assay). In kleinen Porzellan- oder Glaszylindern standardisierten Ausmaßes, die auf die Oberfläche des Agar gesetzt werden, kommen abgemessene Mengen der antibiotisch wirksamen Lösungen, nachdem vorher die Platten beimpft sind. Wenn man mit einheitlichen, unter gleichen Bedingungen gezüchteten Teststämmen des *Staph. aureus* oder einer anderen geeigneten Keimart (Streptokokken, Pneumokokken) arbeitet, die Füllungsbedingungen und die Technik der Beimpfung der Agarplatten konstant erhält, läßt sich mit dieser Methode durch Abmessung der Radien der Hemmungshöfe ein relativ gutes Vergleichsmaß der Wirksamkeit unbekannter Lösungen gewinnen, zumal wenn man eine Vergleichslösung bekannter Konzentration mittestet. Nach Heatleys vierjährigen Erfahrungen muß bei dieser Methode eine Fehlerbreite von  $\pm 15$  bis 20 Prozent eingerechnet werden. Die Ablesezeiten lassen sich, wenn man mit hämolytischen Staphylokokken arbeitet, herabdrücken. Im Durchschnitt betragen sie zwölf Stunden. Meines Wissens ist die ursprüngliche Oxford-Einheit, nicht mit einer Verdünnungsreihe, sondern nach dieser Methode ermittelt worden.

Diese Zylindertestmethode hat sich bei uns nicht so gut wie die einfachere Lochtestmethode bewährt, weil die Diffusionsverhältnisse weniger konstant sind.

Eine neue Variante ist von den beiden Vincent angegeben worden und besteht in der Auflagerung kreisrunder kleiner Filterpapierscheiben konstanter Größe auf den Agar. Auf diese tropft man die zu untersuchende Lösung (Vincent-Test). Die 1944 angegebene sehr einfache kleine Änderung der Originalmethode wurde von der amerikanischen Food-and-Drug-Administration in die Prüfungsvorschriften für Penicillin aufgenommen und scheint heute die einfachste und beste Lösung darzustellen (Abb. 4).

Die Agarplatten können mit einer auf 1:50 verdünnten Bouillonkultur des Teststammes mit dem Spatel oder sterilem Wischer auf der Oberfläche beimpft werden, oder es können Gußplatten mit dem Prüfstamm hergestellt werden. Während sich bei uns die Oberflächenbeimpfung gut bewährte, scheint doch die Gußplatte eine noch genauere Abmessung zu ermöglichen. Wir haben ferner, da die Hemmungshöfe nicht allseitig gleiche Radien aufwiesen, die Ausmessung mit einer Meßspinne vorgenommen und die gesamte Hemmfläche der Berechnung der Stärken zugrunde gelegt. Neu ist der von Knöll gleichzeitig verwendete Colistrichtest, welcher besondere Dienste bei der Differenzierung antibiotisch wirksamer Substanzen leistet (siehe Abb. 5). Die bis an die Zylinder herangeführten Teststriche eines Colistammes lassen nämlich gut erkennen, ob im Hemmungsbereich der Staphylokokken Coli gut oder nur mäßig wächst. Bei Testhemmung entsteht eine kleine Zunge, die in den Hemmungshof ragt, wie sie charakteristisch für Notatin ist. Penicillin zeigt gar keine, Patulin völlige Hemmung des Colistriches. Näheres siehe bei Knöll.

Der Wert dieser und ähnlicher Testmethoden ist auch heute noch voll erhalten. Die Methoden dienen aber überwiegend zur Orientierung; ob Penicillin überhaupt in den Extrakten, den Nährlösungen oder z. B. während einer Penicillinbehandlung, in der Körperflüssigkeit oder im Urin vorhanden ist oder nicht. Die genaue Austestung unbekannter Penicillinlösungen nach Einheiten erfolgt im sogenannten Verdünnungstest. Nach genaueren Vorschriften werden mit einem der beiden gegen verschiedene Penicilline (P. F. I und P. G. II) relativ gleich empfindlichen Teststämme des *Staph. aureus* (z. B. Stamm Nr. 6571 der National Collection of Type Cultures [England] oder dem Stamm SF 511 [Knöll, Jena]) Verdünnungsreihen der fraglichen Penicillinlösungen angesetzt. Nach Bebrütung läßt sich dann die Grenzkonzentration, welche eben noch komplette Wachstumshemmung ergibt, ablesen. Die durchschnittliche Ablesungszeit beträgt zehn bis zwölf Stunden. Man kann sie aber durch Verwendung von empfindlicheren Keimarten, z. B. hämolytischer Streptokokken der Gruppe A, herabdrücken. Der Verdünnungstest eignet sich zur fotoelektrischen Trübungsmessung, durch

welche nicht nur die Leistungsfähigkeit der Methode außerordentlich gesteigert wurde, sondern das Verfahren zu einem Schnelltest gemacht wurde.

Zahlreiche Verbesserungen dieser Methoden sind im Laufe der Zeit entstanden, und zwar in der Hauptsache durch Änderung des Nährmediums oder durch Wahl eines hämolytischen Streptokokkenstammes als Testkeim. Mit derartigen Streptokokken wird der bekannte Slide-Cell-Test (Schnelltestmethode) durchgeführt, eine Mikromethode mit sechsfach unterteilten Objektträgerzellen, welche man zur laufenden Kontrolle des Penicillingehaltes im Blut während der Therapie verwendet. Die gleiche Methode kann sinngemäß auch in Kapillarröhrchen mit oder ohne fotoelektrische Messung verwendet werden. Der Penicillingehalt wird nach dem Grad der Hemmung der Hämolyse bestimmt.

Für wissenschaftliche Zwecke hat sich der von Schuler angegebene Atmungstest vorzüglich bewährt. Er beruht auf der Verwendung der Warburgschen Apparatur und dem Vergleich der Atemkurven der zu untersuchenden Penicillinbakterienlösungen mit den Kurven einer Bakterienaufschwemmung mit bekannter Penicillinkonzentration. Hiernach ließen sich die verschiedenen Stärken berechnen.

## VI. Die Oxford-Einheit

Ohne Schaffung einer willkürlich gewählten biologischen Maßeinheit der antibiotischen Leistung des Penicillins war nicht auszukommen, und so entstand die Oxford-Einheit (OE), von manchen auch Florey- oder Heatley-Einheit genannt. Der Oxford-Kreis kam überein, als Einheitsmaß diejenige Wirkung einer Penicillinlösung anzusehen, welche in einer Verdünnung mit 50 ccm Bouillon das Wachstum eines Teststammes des *Staph. aureus* gerade noch vollkommen hemmt. Wir fanden auch die Angabe, daß 0,01 bis 0,02 einer Einheit pro Kubikzentimeter das Wachstum von 26 verschiedenen Staphylokokkenstämmen gerade noch hemmen soll, was etwa dasselbe bedeutet. Da die rein biologischen Methoden der Testung auf die Dauer nicht befriedigen konnten, ging man zu frühest möglichem Termin zu Vergleichstesten mit Lösungen bekannter Penicillinpräparate über. Dagegen hat man den Vergleich mit desinfizierenden Lösungen absichtlich wegen deren völlig anderem Wirkungsmechanismus abgelehnt. Gelegentlich der ersten Messungen wurde festgestellt, daß die Ausbeute produktiver Stämme durchschnittlich etwa die Wirkung von 8 bis 10 OE/ccm bei einer optimalen Füllung der Zuchtungsgefäße in Höhe von 2 cm ergaben.\*) Die Gewinnung wirksamer Stämme und

\*) Nähere Angaben finden sich in der zweiten Mitteilung des Oxfordkreises, Lancet 1940.

die Verbesserung der Nährböden ermöglichte die Steigerung der Ausbeute auf etwa 40 OE/ccm. Es gibt indessen hochwirksame Stämme, die unter günstigen Bedingungen offenbar mehr als 200 OE/ccm liefern. Derartige Stämme haben wir leider noch nicht in die Hände bekommen. Zunächst hat man in Oxford mit zunehmender Reinigung der gewonnenen Penicillin-Natrium- oder Bariums Salze willkürliche Standardisierungen mit Präparaten von etwa 42 bis 44 OE/mg festgelegt. Nachdem dann die Reinigung immer größere Fortschritte machte und man schließlich zu Präparaten mit 500, 750 und 1000 OE pro mg kam, wählte man zu praktischen Zwecken einen Gebrauchsstandard (mit unreinem Präparat) von der Stärke 500 OE, und schließlich schuf man den internationalen Penicillinstandard, beruhend auf der Leistung des Natriumsalzes des Penicillins G (II), welches nach übereinstimmenden Messungen die geradezu ungeheuerlich anmutende Leistung von 1650 OE/mg ergeben hatte. Dieser letzte internationale Penicillinstandard wurde 1944 in London auf einer Konferenz der Hygiene Section des Völkerbundes, vertreten durch USA, England, Kanada, Australien und Frankreich, festgelegt. Man wählte als Standard, um Schwierigkeiten zu vermeiden, entsprechend einer OE, die Wirkung von 0,6  $\gamma$  reinen Penicillin G (II) (Na-Salz).

Außer dem internationalen absoluten Penicillinstandard hat man durch Beschluß der Hygiene Section des Völkerbundes für die Einstellung noch unbekannter Präparate einen Arbeitsstandard festgelegt, welcher auf einem Penicillin-Kalzium-Salz in Stärke von 370 internationalen Einheiten pro Milligramm beruht. Nach Vereinbarung entsprechen 2,7 Gamma dieses Arbeitsstandards einer internationalen Penicillineinheit und damit auch annähernd einer alten Oxford-Einheit. Die nationalen Penicillinstandarde zum Einstellen der Präparate (z. B. der Master-Standard der USA) beruhen fast alle auf unreinen Präparaten, ihre genauen Stärken sind nun nach dem internationalen Standard einstellbar bzw. zu prüfen.

Um sich einen lebendigen Eindruck von der Wirksamkeit des reinen, kristallinen, farblosen Penicillinpräparates zu machen, muß man eine Umrechnung vornehmen. Wenn eine OE in einer Verdünnung von 1:50 den Teststamm noch vollkommen hemmt, dann leistet das reinste Penicillin noch in einer Verdünnung von 1:82 500 000 dasselbe. Der enorme Fortschritt gegenüber den Sulfonamiden wird an der Tatsache erkennbar, daß deren Wirkungsgrad nur etwa 1:40 000 erreicht. Für Großproduktionszwecke hat man eine Mega-Einheit eingeführt, gleich 1 000 000 OE.

Die Penicillinase ist erstmalig von Abraham und Chain 1940 gewonnen und mit diesem Namen bezeichnet worden. Es handelt sich um ein Enzym verschiedener Herkunft, das geeignet ist, das Penicillin zu zerstören. Der Name bezeichnet also nicht ein spezifisches, chemisches Individuum. Methoden für die Herstellung der Penicillinase

sind mehrfach angegeben worden und gewannen Bedeutung dadurch, daß man die Penicillinase zur Inaktivierung von Penicillinpräparaten verwendete, um hiernach die Sterilität zu prüfen. Bebrütungen von mindestens sieben Tagen werden zu diesem Zweck verlangt. Das Verfahren ist in die internationalen Prüfungsvorschriften der Penicillinpräparate mit aufgenommen.

## VII. Der Züchtungsprozeß

Fleming züchtete seinen Pilzstamm auf Fleischbouillon, das war sehr ungünstig. Raistrick und seine Mitarbeiter führten die synthetischen Nährböden ein, und der Oxford-Kreis arbeitete mit einem modifizierten Czapek-Dox-Nährboden, welcher Glukose enthielt. Nach der Originalmitteilung des Oxford-Kreises war die Zusammensetzung folgende:

Na NO <sub>3</sub>	3,0
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,0
KCl	0,5
Mg SO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O	0,5
Fe SO <sub>4</sub> · 7 H <sub>2</sub> O	0,01
Glukose	40,0
gelöst in 1 Liter dest. Wasser.	

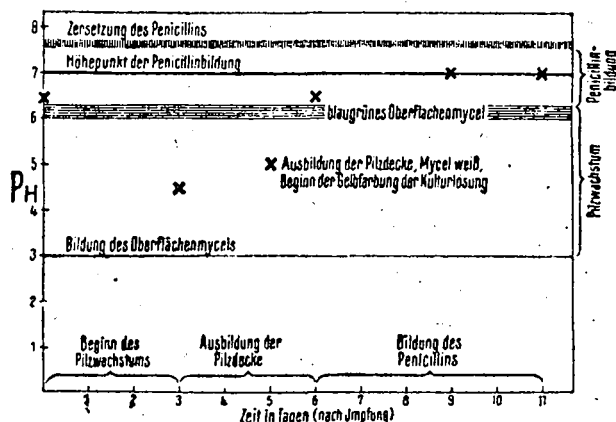
Die Glukose kann man durch Milchzucker u. a. ersetzen. Man merkte sehr bald, daß die Ausbeuten mit diesem Nährboden nicht gerade günstig waren und daß viel Notatin gebildet wurde. Als man seinerzeit den Plan faßte, größere Mengen Rohsubstanz für die ersten klinischen Versuche herzustellen, schien deshalb die Aufgabe kaum zu bewältigen. Da gelang es Moyer, zu entdecken, daß ein Abfallprodukt der Maisproduktion, „corn steeping-liquor“ genannt, den Pilzen so gut bekam, daß die Penicillinproduktion beschleunigt und um das Zehnfache gesteigert wurde, d. h. die Nährlösung enthielt jetzt nicht nur 1 bis 2, sondern 10 bis 20 OE/ccm. Es scheint, daß der Zusatz dieses Maisextraktes (etwa 10 Prozent) günstiger wirkt als Zusätze von Hefeextrakten, welche anfänglich Chain und Florey und ihre Mitarbeiter verwendeten. In Deutschland hat man auch Zusätze von Bierwürze außer Hefeextrakten versucht und bemerkt, daß hiernach gute Penicillinbildung stattfindet. Nicht alle Hefeextrakte sind geeignet, Vorversuche sind ratsam. (Siehe bei Knöll.) Sehr viele Varianten des Original-Czapek-Dox-Nährmediums sind beschrieben. Neuerdings züchtete Bär erfolgreich auf Molke. In Baarn verwendet van Beyma gerne Kirschsaff.

Ferner scheinen Metallspuren von Bedeutung zu sein. So wurde man auf die Wirkung kleinster Zinkmengen als Wachstoffs auf aufmerksam, und auch Kupferspuren wurden genannt. Offenbar sind solche Metallspuren in genügender Menge in dem Hefe- oder Maisextrakt vor-

handen. Es wird angegeben, daß der modifizierte Czapek-Dox-Nährboden mit Maisextrakt eine durchschnittliche Penicillinproduktion bei Verwendung geeigneter Stämme von 40 OE/ccm = 0,05 mg Penicillin leiste. In der Literatur finden wir an Stelle von Maisextrakt auch Preßsaft von grünen Erbsen oder Extrakt getrockneter Erbsen erwähnt. Unseren Erfahrungen nach scheint sich auch dünne Kartoffelbrühe zu eignen. Ferner fand man Zusätze von Indoleessigsäure, die nicht nur Beschleunigung der Penicillinproduktion, sondern auch größere Ausbeuten lieferten, vorteilhaft. Dasselbe sollen Weizenkleieextrakte oder zehnprozentige Kasein-Amino-Säurezusätze leisten.

Die Züchtung für wissenschaftliche Zwecke erfolgt in Fernbachkolben oder viereckigen, flachen Spezialkolben, wie sie in Deutschland die Fa. Schott & Söhne, Jena, anfertigt (Näheres bei Knöll). Man züchtet bei 24 Grad im Dunkeln die Schimmelpilzkulturen, nachdem die Gefäße auf das sorgfältigste mit der Nährlösung sterilisiert sind. Danach wird mit Sporenreinkulturen beimpft. Über Beeinflussung des Wachstums durch bestimmte Wellenlängen des Lichtes ist mir bisher nichts bekanntgeworden. Die Schichthöhe der Nährflüssigkeit muß berücksichtigt werden, denn es hat sich herausgestellt, daß in kleinen Schalen eine optimale Ausbeute nur bei etwa 1,5 bis 2 cm Schichthöhe erreicht wird. Schlechtere Ergebnisse entstehen durch stärkere Füllungen. Der Pilz wächst auf der Oberfläche der Flüssigkeit und bildet hier eine ziemlich dicke, weiße, später graugrüne gefaltete Schicht. Während des Wachstums verändern sich in entscheidender Weise die pH-Werte der Nährlösung. Zunächst tritt Senkung auf etwa pH 4, dann wieder ein Anstieg mit Überschreiten des Neutralpunktes ein. Die Verfolgung der pH-Werte ist wichtig, denn es zeigt sich, daß sie ein gutes Mittel zur Überwachung der Penicillinproduktion sind. Bei pH 7 etwa ist die Penicillinproduktion und -ausbeute nach übereinstimmenden Angaben am besten. Vergleiche hierzu das schöne Wachstumsschema von Bär, das wir hier einfügen.

Unter streng sterilen Kautelen kann die angereicherte Nährlösung unter dem Pilzrasen entnommen und durch frische (mit nur 2 Prozent Hefeextrakt) ersetzt werden. Wenn auch die nachströmende Luft steril gehalten wird, gelingt der Wechsel bis zu 14mal, und die Ausbeuten sind schon im Sechs-Tage-Abstand möglich, während nach frischem Ansatz die Ernte bei dieser Methode erst zwischen dem 12. und 16. Tage gute Ausbeuten ergibt. Hiernach kann die Lösung von dem Myzel getrennt verarbeitet oder aber das gesamte Material extrahiert werden. Im Myzel befindet sich nicht viel Penicillin, dagegen in den gelben Tautropfen auf der Pilzschicht offenbar recht viel. Deshalb hat man auch versucht, auf festen Nährböden den Pilz zu züchten, die Platten umzukehren, so daß die fallenden Tautropfen gesammelt werden können. Nach Ansäuerung mit Phosphorsäure auf pH 2 setzt der Verarbeitungsprozeß ein, der beschleunigt durchgeführt werden muß.



Charakteristischer Verlauf des Pilzwachstums, des pH und der Penicillinbildung in einer Kultur von *Penicillium notatum* in Czapek-Dox-Lösung.  
(Nach Bär)

Die Großzüchtung des Pilzes ist völlig von den technischen Schwierigkeiten der Sterilisation und dem Fernhalten jeder Luftkeiminfektion beherrscht. Diese nämlich verursachen die Bildung von Penicillinase oder anderer Enzyme, welche das Penicillin sofort zerstören und die Ausbeuten vernichten. Ferner haben sich recht häufig unangenehme Degenerations- und Ermüdungserscheinungen der produktiven Stämme bemerkbar gemacht. Es gelang uns, in Anlehnung an bekannte Verfahren, durch Hunger und thermische Reize eine Regeneration der Stämme zu erreichen. Kleine technische Änderungen haben oft ein Sistieren der Penicillinproduktion ohne erkennbare Gründe zur Folge. Während des Krieges verwendete man anfänglich in England Milchflaschen für die Penicillingewinnung. Es gab zwei Sorten. Jene mit schmalen Hals gaben keine oder schlechte, jene mit weitem Hals dagegen gute Ausbeuten. Offenbar kommt es also sehr auf die Atmosphäre über dem Pilzrasen, seine Größe und Zusammensetzung an. Bei der submersen Züchtung scheint die Art der Durchlüftung nicht unwichtig zu sein.

Das einfache Flaschenverfahren (Deckenverfahren) findet zur Großzüchtung auch heute noch Anwendung (besonders in England). Es sind Schutzmaßnahmen bei der Züchtung in Tausenden von Flaschen wegen Kohlensäureanreicherung notwendig (Wettstein). Leider können die Züchtungsgefäße nicht beliebig vergrößert werden, da sich die Ausbeuten verschlechtern und die Erhaltung strenger Sterilität große Schwierigkeiten bereitet. Bei der Züchtung in kleinen Kolben können die Verluste durch Infekte und Penicillinasebildung noch in niedrigen Grenzen gehalten werden. Bei den anderen Methoden aber müssen sie gelegentlich katastrophal gewesen sein. Nachteile des Verfahrens sind erstens das langsame Wachstum mit einer Ernte erst am

14. bis 18. Tag, zweitens eine große Zahl notwendiger Arbeitskräfte, drittens erhebliche Kosten bei relativ geringen Ausbeuten. Im Durchschnitt sollen 30 Gamma reines Penicillin pro Kubikzentimeter erhalten worden sein. Die höchsten Ausbeuten mit selten wirksamen Stämmen haben etwa 100 Gamma pro Kubikzentimeter erreicht.

Als besonderer Nachteil dieser aeroben Oberflächenkulturverfahren ist die geringe Höhe des Flüssigkeitsspiegels empfunden worden. Deshalb suchte man die Oberflächen durch Einlagerung von Zellophanstreifen u. a. zu vergrößern. Unter Ausnützung von Züchtungsverfahren zur biologischen Gewinnung bestimmter organischer Säuren versuchte man ferner ein Tropf- oder Berieselungsverfahren der beimpften, sterilen Nährlösung über sterile Roste aus neutralem Material. Es scheint aber, daß sich diese Methode nicht bewährt hat, da ein optimaler Termin der Pencillinanreicherung schwer innezuhalten ist.

Eine im Großbetrieb bewährte Form vergrößerter Oberflächenkultur ist das sogenannte Kleieverfahren. Die mit Nährlösung angefeuchtete und beimpfte Kleie bietet dem Pilz eine sehr große Oberfläche. Der Kleibrei kommt unter streng sterilen Bedingungen in Rotatoren (Tonnen), die sich langsam drehen. Als Nachteil des Verfahrens ist eine Wärmestauung durch mangelhafte Leitfähigkeit der Kleie erwähnt, welche eine automatische Temperaturregulierung auf 24 Grad notwendig machte. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist, daß man schon in vier bis sechs Tagen Ausbeuten erzielen kann.

Weitaus das ergiebigste Verfahren ist heute das Tieftankverfahren, welches in Amerika mit geradezu enormem finanziellem und technischem Einsatz nach Überwindung unzähliger Schwierigkeiten erzwungen wurde. Hierbei nutzte man die großen Erfahrungen einiger Privatfirmen aus, welche mit Fermentationsprozessen zu tun hatten. Riesige Tanks mit einem Fassungsvermögen von etwa 10 000 bis 80 000 Litern sind heute in den verschiedenen Spezialfabriken in Amerika und England in Betrieb. Es scheint, daß die größten Schwierigkeiten in der Fernhaltung von Infektionen und bei der Sterilisation entstanden. Einbau von Heiz- und Kühleinrichtungen sind notwendig

Für submere Züchtung im Laboratorium verwendet man Sulfierkolben verschiedener Größe mit Rührwerk, Impfstutzen, Überlauf, Kontrollstutzen, steriler Belüftung und Heiz- sowie Sterilisierungsanlage, wie sie auf der Abbildung 6 nach Knöll erkennbar sind (Abb. 6).

Die Züchtung mit solchen Tanks kann nur mit submers wachsenden Penicilliumstämmen durchgeführt werden. Das sind unter Wasser wachsende Pilzstämmen, welche man aus den Originalstämmen nach mühseliger Selektion und Mutation, teilweise aber auch durch freie Funde gewonnen hat. Gute submers wachsende Penicilliumstämmen haben auch heute noch Seltenheitswert. Erst durch die technische Beherrschung des Tieftankverfahrens, bei welchem die Flüssigkeitssäule steril belüftet und in ständiger Bewegung gehalten werden muß,



gelangen wirklich große Ausbeuten für klinische Zwecke. Der Pilz wächst in der ganzen Schicht zu kleinen weißen Knöllchen, und das gesamte Material wird verarbeitet. Leider sind wir über technische Einzelheiten der jetzt im Ausland verwendeten Nährlösungen sowie der Fabrikationsanlagen nicht genau orientiert.

Bei all diesen Züchtungsmethoden und Verarbeitungsprozessen muß die große Empfindlichkeit des Penicillins gegen Säure, Alkalien, Alkohole, gegen Oxydationsmittel, gewisse Metalle, gegen verschiedene Gummisorten und Temperaturerhöhungen berücksichtigt werden.

### VIII. Einige Angaben über die Produktion

Es verlohnt sich, aus den verschiedenen Berichten, insbesondere Angaben von Plattner und Wettstein, einen Eindruck von der Produktionsentwicklung seit den ersten Arbeiten des Oxford-Team zu gewinnen. Die ersten Reinigungsarbeiten begannen 1938. Man kam aber erst in den Jahren 1941/42 zu brauchbaren Resultaten. Damals leisteten die Kulturfiltrate nicht mehr als 1—2 OE/ccm. Man gewann aus ihnen Präparate von 40—50 OE/mg. Dies nur durch Mithilfe der Laboratorien der Imperial Chemical Industries. Es waren die ersten kleinen Mengen, mit welchen man 6 Fälle und später noch einmal 18 Fälle behandeln konnte. Die Präparate enthielten höchstens 2 bis 3 Prozent reines Penicillin. Im November 1941 gelang dann die Gewinnung eines Bariums Salzes von 240 OE/mg. Im Verlauf des Jahres 1942 brachte es der Oxford-Kreis auf gereinigte Präparate von 250 bis 500 OE/mg und kurz darauf die Engländer Cook und Heilbron auf Präparate von 750 OE/mg. Etwa zu denselben Leistungen kamen damals auch amerikanische Autoren. Es sei hervorgehoben, daß alle diese Reinigungserfolge nur durch Verwendung der Chromatographie, und zwar durch die sogenannte Brockmann-Säule, ermöglicht wurden. Dies waren die letzten Nachrichten vor Verhängung der absoluten Publikationssperre der Alliierten über Penicillin. Sie sind damals nicht mehr nach Deutschland gelangt, erreichten aber offenbar noch die Schweiz.

Während des Jahres 1941 war man soweit, um den Plan zu fassen, die Herstellung von 1 kg Penicillin eines möglichst reinen Präparates durchzuführen. Da aber zu dieser Zeit noch die Ausbeuten nur 1—2 OE/ccm betrugen, läßt sich leicht errechnen, daß die Züchtung von Millionen Liter Pilzkulturen notwendig war, um annähernd das geplante Ziel zu erreichen. Die Aufgabe, die man sich stellte, ist etwa mit derjenigen zu vergleichen, die seinerzeit das Ehepaar Curie auf sich nahm, um Spuren Radium zu gewinnen. Da entdeckte Moyer vom N. R. R. L., wie bereits erwähnt, daß der Zusatz

von „corn steeping-liquor“ die Produktion auf das Zehnfache steigern, und nur hierdurch war die praktische Erreichung des Zieles in annehmbarer Zeit möglich. Florey und Heatly reisten nach USA. Sie fanden in Dr. Coghill, dem Direktor der Fermentation-Division des U. S. Department of Agriculture Verständnis und Hilfe. Die Amerikaner waren bereit, die englischen Forscher aufzunehmen und sie bei der fabrikmäßigen Erzeugung des Penicillins zu unterstützen; sie bekamen hierdurch den Hauptteil der Penicillinproduktion in die Hände. Im Mai 1943 wurde die Herstellung in großen Maßstab für die alliierten Armeen gefordert, und der „War Production Broad“ übernahm die Produktion. Nunmehr stampfte man förmlich Spezialfabriken aus dem Boden. Außerdem wurde drüben eine zentrale Verteilungsstelle der kostbaren Penicillinmengen für die Bewältigung der wissenschaftlichen Forschungsarbeit sowie die klinischen Versuche gebildet. Coghill selbst übernahm die schwierige Aufgabe, neue produktive Stämme anzuzüchten, und hat mit seinen Helfern Hervorragendes geleistet.

So gewann man die Möglichkeit, nicht nur die Armeen zu versorgen, sondern schließlich auch die Zivilbevölkerung, ferner in größtem Maßstab die wissenschaftliche Forschung über das Penicillin voranzutreiben. Nur hierdurch wurde die Trennung fünf einzelner Individuen aus den Penicillingemischen und die Klärung der chemischen Konstitutionsformeln möglich. Es ist anzunehmen, daß die Produktion inzwischen weiter gestiegen ist, aber sie reicht noch längst nicht für den allgemeinen Bedarf aus.

## **IX. Chemische Aufarbeitung, Reinigung und chemische Struktur**

Wir verdanken Raistrick 1932 nicht nur die Auffindung des gelben Farbstoffes Chrysogenin, sondern vor allem die Entdeckung, daß mit organischen Lösungsmitteln das wirksame Penicillin extrahiert werden könne, aber nur nach vorheriger Ansäuerung der Lösung, welche er damals auf pH 3,6 einstellte, während heute pH 2 bevorzugt wird.

Der wesentlichste Fortschritt des Oxford-Kreises bestand darin, daß es gelang, durch geeignete Pufferlösung die wirksame Substanz aus dem organischen Lösungsmittel, wie Amylacetat, Äther, wieder in die wäßrige Phase zurückzuführen. Durch Wiedeholung derartiger Prozesse konnte man eine Reinigung durchführen. Der Vorgang ist im Laufe der Zeit technifiziert worden, und zwar durch mechanische Mischvorrichtungen (Emulgatoren) und Trennungsvorrichtungen (Durchlaufzentrifugen) mit automatischem Zufluß der Pufferlösungen und Kon-

trolle der pH-Zahl. Auch der Oxford-Kreis schuf sich schon einen Apparat zur rascheren Aufarbeitung größerer Mengen angereicherter Nährlösungen. Es kommt sehr darauf an, daß vorsichtig angesäuert und schnell gearbeitet wird, um erhebliche Verluste der Substanz zu vermeiden. Ziel ist möglichst rasche Überführung der sehr empfindlichen, relativ starken Säure in ein stabiles Na-, Ba-, Ca-, Ammonium- oder SR-Salz. Mit diesem relativ einfachen Verfahren kommt man zu Präparaten, welche sich glücklicherweise für die Therapie als völlig ausreichend erwiesen. Die weitere Reinigung und Konzentrierung ist langwierig, mühevoll und sehr kostspielig. Ich füge nach der Originalarbeit von Abraham und Chain eine kurze Schilderung des Vorganges ein, den sie schon 1942 zur Erzielung eines Präparates von 500 OE/mg verwendeten.

Die Aufarbeitung erfolgte bei plus 7 Grad C, also im Kühlen. Die Originalnährlösung wurde mit Phosphorsäure auf pH 2 gebracht, dann mit Amylacetat extrahiert und damit die unstabile Säure gewonnen. Danach Pufferung auf pH 6 und Überführung in ein wasserlösliches Ba-Salz. Die Prüfung ergab, daß das Ba-Salz etwa 20 OE/mg enthielt. Dabei fiel intensive Gelbfärbung durch Chrysogenin auf. Der Farbstoff konnte durch Adsorption an Holzkohle (aktive Kohle) entfernt werden. Ein Ätherauszug wurde durch die Brockmann-Säule, die mit Aluminiumacetat gefüllt war, geschickt, und man konnte danach fünf Schichten unterscheiden. Das Penicillin saß in einer gelblich getönten Schicht, welche sich ziemlich weit oben befand. Die wirksame Substanz wurde herausgelöst und der Ätherextrakt nach Überführung in die wäßrige Phase wieder in ein Ba-Salz verwandelt. Dieses enthielt 70—100 OE/mg. Zweimalige Wiederholung der Chromatographie ergab schließlich Werte von 100—150 OE/mg. Durch Aluminiumamalgam konnten weitere Verunreinigungen beseitigt werden. Nach Verlust von 20 Prozent der Substanz wurden Präparate von 300 OE/mg erreicht. Erneute dreimalige Chromatographie ergab schließlich, daß das Penicillin in einer farblosen Schicht saß und herausgelöst in das Ba-Salz übergeführt werden konnte. Nunmehr zeigte das Präparat eine Wirksamkeit von 450—500 OE/mg.

Abraham und Chain machten damals eine Elementaranalyse. Sie fanden C 44,3, H 4,8, N 4,2, B 22,0 (von Schwefel ist nichts erwähnt). Das Ba-Salz erwies sich in wäßriger Lösung zwischen pH 5,5 und 7,5 als stabil, wurde bei Erhitzung auf 100 Grad zerstört, und zwar gleichgültig ob man diese in saurer oder alkalischer Lösung vornahm. Bei 0 Grad blieb der Körper wesentlich stabiler. Die Lösung des Penicillin in Äther oder Amylacetat zeigte sich nur für wenige Tage haltbar. Rasche Inaktivierung trat durch Schwermetalle, wie Kupfer, Quecksilber, ferner durch primäre Alkohole, Amone, Amine, Hydroxin und Hydroxylamin, Bisulfid, Oxydationsmittel, Kaliumpermanganat und Wasserstoffsuperoxyd ein.

An Stelle von Amylacetat sind auch Isopropylacetat oder ähnliche Körper als organische Lösungsmittel verwendet worden. Neuerdings hat man, wie wir Wettstein entnehmen, die Filtration durch kationische und anionische Kunstharze zur Entfernung toxischer Begleitstoffe angegeben (nach Cruz, Gonzales, Hulsen). Die Trocknung der Salze wird heute bei minus 25 Grad im Hochvakuum durchgeführt (lyophile Trocknung).

In erster Linie kommt es darauf an, eine pyrogene Substanz zu eliminieren, deren Existenz zu einem kritischen Augenblick in der ganzen Entwicklung geführt hatte. Die erste Prüfung auf Toxizität an der Maus nämlich hatte nicht zur Feststellung von Fieber geführt. Die Tiere zeigten nur nach sehr hohen Dosen für 1½ Stunde Krankheit, waren danach aber wieder munter. Als man aber die erste Injektion am Menschen machte, bekamen die Patienten plötzlich hohes Fieber und Schüttelfrost nach einer Stunde, und es erschien zweifelhaft, ob dies durch das Penicillin oder Begleitstoffe hervorgerufen worden sei. Glücklicherweise gelang es nach dem chromatographischen Verfahren, diejenige Schicht (die dritte von oben) zu isolieren und auszuscheiden, welche die pyrogenen Stoffe enthält. Neuerdings hat man dasselbe durch Filtration mit einer Asbestschicht erreichen können (siehe bei Welch, Price, Chandler, Hunter).

Die Chromatographie wurde auch in einer abgeänderten und offenbar verbesserten Form von Catch, Cook und Heilbron in Anwendung gebracht, und zwar verwendete man das Karbonat einer alkalischen Erde und Silikagel. Über die weiteren Reinigungsversuche sind wir des Publikationsverbotes wegen nicht orientiert, sondern haben nur Kenntnis davon, daß nach einer Angabe von Coghill und Elder 1944 (siehe Plattner) McPhilamy und Wintersteiner die erste völlige Reindarstellung des Penicillin G (II) gelang. Es besaß die schier unvorstellbare Wirkungsstärke von über 1600 OE/mg. Später wurde sie durch verschiedene Autoren mit 1650 OE/mg festgelegt. Dieses reine, farblose Kristall zeigte nicht nur weit geringere Giftigkeit als die Rohpräparate, sondern auch höhere Thermostabilität.

Erst in jüngster Zeit ist der Schleier des Geheimnisses über die chemische Erforschung der Penicilline insofern gelüftet worden, als eine vorläufige gemeinsame Mitteilung von 38 Forschergruppen Englands und der USA über die Konstitutionsformeln der fünf bekanntgewordenen Penicilline erschien. Die Fotokopie des Originals dieser Arbeit ist erst vor kurzem in die Hände des Verfassers gelangt, und der besonderen Wichtigkeit wegen soll hier der bedeutsamste chemische Teil in freier Übersetzung eingefügt werden\*):

\*) Herrn Dr. chem. Striegler, Leuna, bin ich für die Mithilfe bei der Übertragung der Arbeit in deutsche Sprache zu Dank verpflichtet.

„Die bisher aufgefundenen Penicilline haben alle die Bruttoformel:  
 $C_9H_{11}O_4SN_2R$ .

Im Penicillin I (Penicillin F) bedeutet  $R = \Delta^2$  Pentenyl  
 $—CH_2 \cdot CH = CH \cdot CH_2 \cdot CH_3$

Im Dihydropenicillin ist  $R = n$ -Amyl  
 $—CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$

Im Penicillin II (Penicillin G) ist  $R =$  Benzyl  
 $—CH_2 \cdot C_6H_5$

Im Penicillin III (Penicillin X) ist  $R = p$ -Oxybenzyl  
 $—CH_2 \cdot C_6H_5 \cdot OH$

Im Penicillin IV (Penicillin K) ist  $R = n$ -Heptyl  
 $—CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$

Die besten Elementaranalysen gelangen mit dem reinen Na-Salz.

Die Bestimmung des Molekulargewichtes des Na-Salzes und des Methylesters des Penicillins II weisen darauf hin, daß die Summenformel tatsächlich dem Molekulargewicht entspricht.

Die Penicilline sind starke monobasische Säuren mit einem pH von etwa 2:8. Die Ergebnisse elektrometrischer Titration schlossen die Anwesenheit einer basischen Gruppe nicht aus. Bei vorsichtiger Titration mit Perchlorsäure in Essigsäurelösung findet man Hinweise auf das Vorhandensein einer solchen Gruppe, aber das Penicillin wird durch diese Behandlung biologisch inaktiviert. Rasche Titration ergibt negative Resultate.

Die Penicilline und ihre Derivate wurden auf ultraviolette und infrarote Absorption untersucht und die kristalline Struktur (durch Röntgenstrahlen einschließlich der gesamten Elektronenverteilung des Rubidiums Salzes des Penicillins II) sowie das polarimetrische und polarographische Verhalten näher untersucht.

Das Na-Salz des Penicillins II enthält ein Wasserstoffatom, welches durch Deuterium ersetzbar ist, wenn man im schweren Wasser das Gleichgewicht einstellt.

Durch Behandlung mit heißer verdünnter Mineralsäure gewinnt man aus den Penicillinen ein Molekül  $CO_2$ , ferner eine Aminosäure, welche Penicillamin genannt wird, und einige andere Produkte. Penicillamin, das auch bei anderen Abbauprozessen entsteht, ist durch die Analyse und synthetische Methoden als  $d$ - $\beta$ - $\beta$ -Dimethylcystein identifiziert worden. Penicillamin mit der gleichen sterischen Konfiguration kann auch aus Penicillin I und II gewonnen werden. Es gehört zu der  $d$ -Reihe oder unnatürlichen Reihe der Aminosäuren.

Es ist auch gelungen, synthetisch Penicillamin herzustellen und zahlreiche Derivate der optisch aktiven Enantiomorphen und die racemische Form zu gewinnen einschließlich Penicillamindisulphid (Tetramethylcystein) und Penicillaminsäure (Dimethylcysteinsäure), ebenso wie eine große Anzahl von Thiazolidinen und S- und N-substituierten Derivaten.

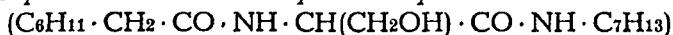
Nachdem man Penicillamin aus dem sauren Hydrolysat entfernt hat, gestattet eine sorgfältige Behandlung von Penicillin I die Isolierung eines Aldehyds:  $C_8H_{13}O_2N$  in Form eines 2:4-Dinitrophenylhydrazons und seines Kondensationsproduktes mit Dimedon. In sehr ähnlicher Weise ergab Dihydropenicillin I das Derivat eines Aldehyds:  $C_8H_{15}O_2N$ . Penicillin II ergab Phenazetursäure, Phenylacetamid und ein Aldehyd:  $C_{10}H_{11}O_2N$ . Phenyllessigsäure ist außerdem als hydrolytisches Produkt von Penicillin II festgestellt worden.

Diese Penilloaldehyde wurden durch Analyse und Synthese wie folgt identifiziert:

Penilloaldehyd I: . . . .  $\Delta^2$ -Hexenoylaminoacetaldehyd,  
 Dihydropenilloaldehyd I: n-Hexoylaminoacetaldehyd,  
 Penilloaldehyd II: . . . . Phenylacetylaminocetaldehyd.

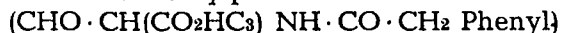
Man vermutete, daß die Kohlensäure, welche durch Hydrolyse des Penicillins infolge Einwirkung heißer Säure frei wird, aus einer instabilen Carboxylgruppe stammt. Berücksichtigte man die Natur des Penicillamins und der Penilloaldehyde, erschien die Penilloaldehyd-carboxylsäure:  $CHO \cdot CH(CO_2H)NH \cdot CO \cdot R$ , jetzt kurz Penaldinsäure genannt, als ihr Vorläufer. Diese Vermutung wurde später bestätigt.

Penicillin II und Benzylamin liefern eine kristalline Verbindung  $C_{30}H_{36}O_4N_4S \cdot H_2O$ , welche der Zusammensetzung nach einer hydrierten Additionsverbindung von einem Molekül Penicillin II und zwei Molekülen Benzylamin darstellt und welche das Monobenzylaminsalz des Monobenzylamids einer Dikarbonsäure ist. Der Abbau dieser Substanz mit Hilfe von Quecksilberchlorid ergibt Penicillamin und Penaldin-II-Säurebenzylamid, welches durch Katalyse zu Hexahydrophenylacetylserinamid-N-hexahydrobenzylamid



reduziert wird. Sie wurde durch eine spezifisch-synthetische Reaktion identifiziert.

Die Penicilline sind durch Methanol sehr leicht inaktivierbar und gehen dann in Methylester über. Das durch Methanol inaktivierte Penicillin II wurde zum Methylpenaldat II



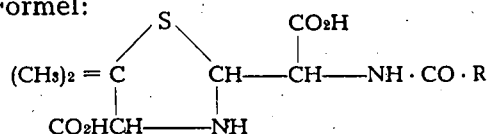
umgewandelt, dessen Konstitution durch eine katalytische Reduktion zu n-Hexahydrophenylacetylalanin bewiesen werden konnte. Der letztere Körper war identisch mit einem Produkt, welches durch Reduktion von Phenylacetylalanin gewonnen wurde. Penicillin I und II wurden durch die Einwirkung von Diazomethan in Monomethylester umgewandelt, und die Ester wurden durch Quecksilberchlorid in wäßriger Lösung unter Bildung eines Methylesters des Penicillamins abgebaut. Man kann hieraus ableiten,

1. daß die Säuregruppe des Penicillins identisch ist mit der Carboxylgruppe des Penicillamins;

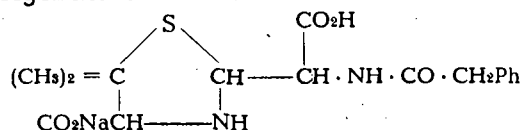
2. daß durch Hinzufügung der Elemente des Wassers zu Penicillin eine zweite Carboxylgruppe gebildet wird;
3. daß diese neue Carboxylgruppe es ist, welche die Kohlensäure unter der Einwirkung von heißer Mineralsäure abgibt.

Jene Diacarbonsäure, welche bei der Hydrolyse des Penicillins auf der Seite der reaktionsfähigen Carboxylgruppe erhalten wird, nennt man Penicilloinsäure. Sie wurde in Form von Salzen durch Behandlung von Penicillinen mit Alkalien erhalten und ist sehr wahrscheinlich das gleiche Produkt, welches nach Einwirkung des Enzyms Penicillinase auf Penicillin entsteht.

Manche Derivate der Penicilloinsäure sind synthetisiert worden, und das Endergebnis all dieser Bemühungen, welche im einzelnen hier nicht wiedergegeben werden können, waren unzweifelhaft die Thiazolidine folgender Formel:



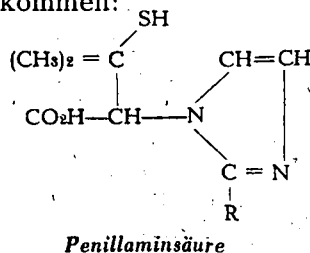
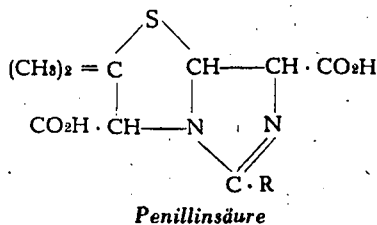
wobei R eine der schon näher bezeichneten Gruppen darstellt. Das durch Methanol inaktivierte Na-Salz des Penicillins II ist eine stereoisomere Formel folgender Struktur:



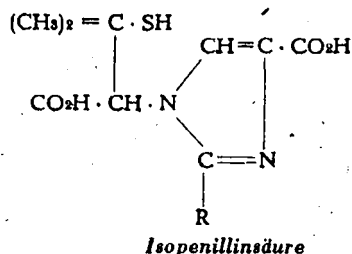
Wenn irgendein Penicillin der Wirkung verdünnter Mineralsäure von etwa 30 Grad ausgesetzt wird, vollzieht sich ein Umwandlungsprozeß, der polarimetrisch verfolgt werden kann. Kristalline Isomere des Penicillins, die Penillinsäuren genannt werden, sind nun leicht isolierbar. Diese Substanzen erweisen sich bei elektrometrischer Titration als zweibasische Säuren, welche eine basische Gruppe enthalten, dagegen fehlen Thiolgruppen.

Bei Behandlung von Penillinsäuren mit kaltem wäbrigem Quecksilberchlorid entsteht unter Abgabe eines Moleküls  $\text{CO}_2$  eine Substanz, welche man als Penillamin bezeichnet hat. Die Verbindung ist einbasisch, einsäurig und enthält eine Thiolgruppe.

Durch Analyse und Synthese konnte gezeigt werden, daß den Verbindungen folgende Strukturformeln zukommen:



Die Penillinsäuren I und II sind durch Baryt in die isomeren Isopenillinsäuren umwandelbar:

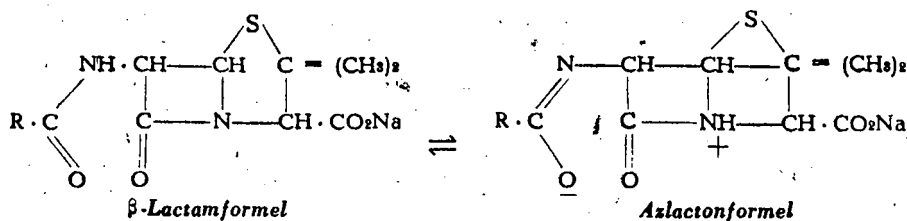


Die Hydrolyse von Penillinsäuren durch Einwirkung heißer verdünnter Säuren erzeugt Penicillamin, Penilloaldehyd und Kohlensäure; aber die Penicillamine sind gegen die Hydrolyse widerstandsfähig.

Methylpenicillin II wird durch Quecksilberchlorid in neutralem Medium in das isomere Methylpenicillin I umgewandelt, welches in wäßriger NaOH-Lösung bei der Hydrolyse des Na-Salzes das 4-Hydroxymethylen-2-Benzoyloxazolone bildet. Die Anlagerung der Elemente der Thiocyaninsäure an das Methylpenicillin und die Umwandlung des primären Produktes sind untersucht worden, und man kam zu wichtigen Ergebnissen.

Endlich entsteht unter Einwirkung von Raney-Nickelkatalysatoren auf das Na-Salz des Penicillins II in wäßriger Lösung das desthiopenicillin II:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ , gemeinsam mit dem Phenacetyl-1-alanyl-d-Valin  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$ .

Hiernach haben sich die beteiligten Forscher Vorstellungen über die Konstitution der Penicilline machen können. Diejenige Formel, welche das größte Interesse beansprucht, besitzt eine  $\beta$ -Lactamstruktur im Gleichgewicht mit einer tautomeren Azlactongruppierung und sieht folgendermaßen aus:



(Vgl. hierzu die Umschreibung Wettsteins.)

Schon seit längerer Zeit hatte man vermutet, daß man es nicht mit einem einzigen chemischen Individuum „Penicillin“ zu tun habe, sondern mit einem Gemisch verschiedener wirksamer Körper. Diese Vermutung hat sich, wie die obige Mitteilung zeigt, in vollem Umfang bestätigt. Bisher wurden im ganzen fünf Penicilline aufgefunden, die





sich durch ihr Radikal unterscheiden und Wirkungsunterschiede aufweisen. Der Natur der Sache entsprechend muß damit gerechnet werden, daß es noch weitere Penicilline ähnlicher Konstruktion gibt.

Im Laufe der Zeit sind viele Formeln für das Penicillin aufgestellt worden, die heute als überholt zu gelten haben. Die meisten Unterschiede, welche die Autoren fanden, lassen sich jetzt gut verstehen, da man eben verschiedenartige Körper mit einer ungleichen Zahl von Kohlenstoffatomen in der Hand hatte und es doch recht schwer war, die Bruttoformel von den Radikalen zu unterscheiden. Lange Zeit blieb außerdem verborgen, daß in dem Molekül Schwefel vorhanden ist. Man glaubte, daß der Schwefel ein Bestandteil der Verunreinigungen sei. Erst als man merkte, daß die Prozentzahlen an Schwefel bei fortschreitender Reinigung zunahmen, kam man zu der Überzeugung, daß Schwefel ein echter Bestandteil der Penicillingrundstruktur sein müsse, und das hat sich bestätigt.

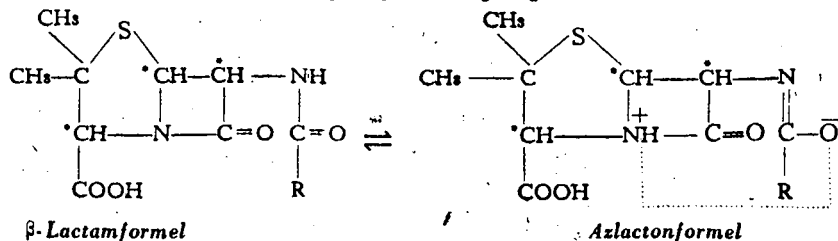
Die Aufstellung der endgültigen Konstitutionsformel gelang nur durch eingehendes Studium der Umwandlungs- und Abbauprodukte, wie sie aus dem Originalbericht hervorgehen. Leider fehlt uns noch die eingehende Beweisführung der amerikanisch-englischen Autoren.

Wettstein hat in seiner jüngsten Arbeit eine sehr schöne Übersicht über die verschiedenen Penicilline und die Abbauvorgänge veröffentlicht, die uns einen besseren Überblick gewinnen läßt als die kurze vorläufige Mitteilung der anglo-amerikanischen Forschergruppen selbst, deshalb seien die Tabellen reproduziert:

Penicillin	Bruttoformel	Mol.-Gew.	R.	Stärke
F I	$C_{14} H_{20} O_4 N_2 S$	312,4	$— CH_2 \cdot CH=CH \cdot CH_2 \cdot CH_3$	—
Dihydro-F	$C_{14} H_{22} O_4 N_2 S$	314,4	$— CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$	—
G II	$C_{16} H_{18} O_4 N_2 S$	334,4	$— CH_2 —$ 	1650 OE/mg
X III (Allo-P-)	$C_{16} H_{18} O_5 N_2 S$	350,4	$— CH_2 —$  $— OH$	900 OE/mg
K	$C_{18} H_{26} O_4 N_2 S$	342,4	$— CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$	—

### Grundgerüst

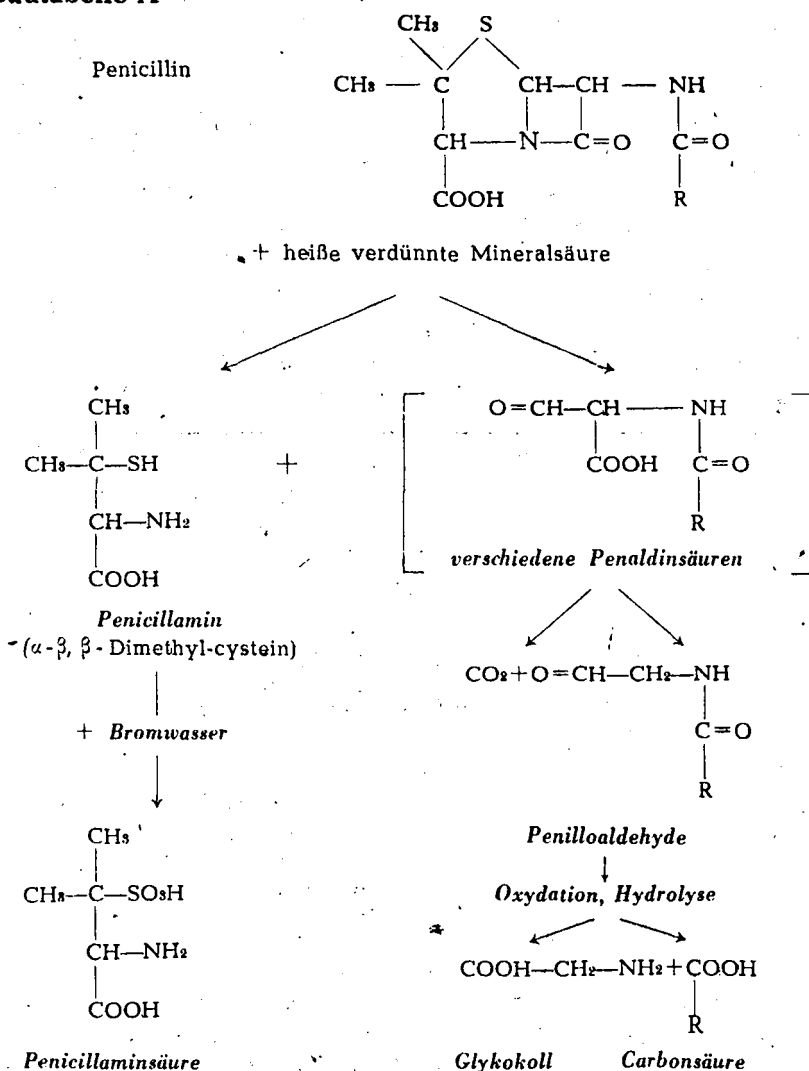
(nach einem Bericht des Lancet [1946] die endgültige Strukturformel darstellend).



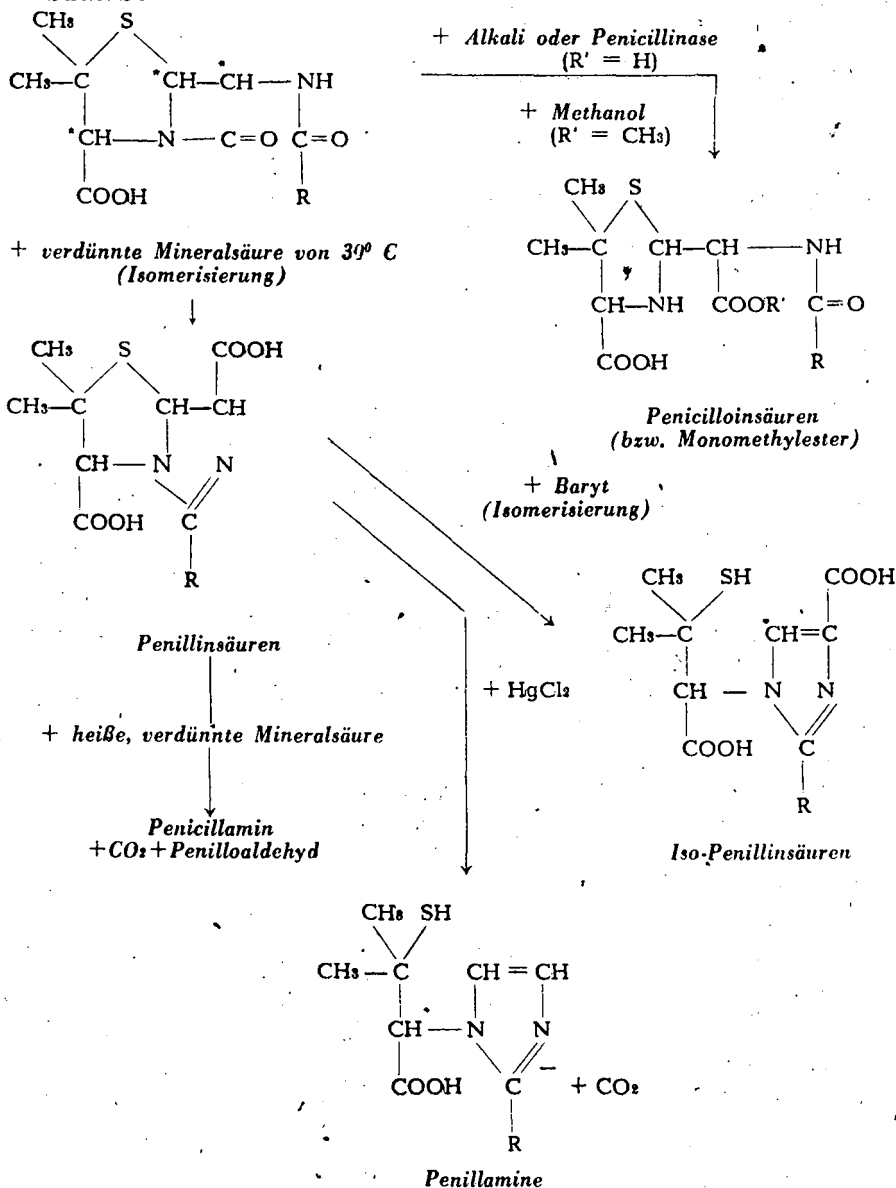
Die Penicilline sind also starke einbasische Carbonsäuren, welche sich aus zwei zyklischen Ringen zusammensetzen und aus der Kopplung eines 5er-Ringes (Dimethyl-thiazolidin-Carbonsäure) mit einem 4er-Ring (Beta-Lactamgebilde) bestehen, welch letzteres Träger einer Seitenkette ist.

Das Schema der Abbauvorgänge durch heiße verdünnte Mineralsäure, durch Methanol, Alkali oder Penicillase, geht aus den folgenden beiden Abbautabellen Wettsteins nach der Originalmitteilung hervor:

#### Abbautabelle A



# **Abbautabelle B**



Eine kritische Stellungnahme zu diesen Formeln der Penicilline und ihrem Abbau sei berufenen chemischen Fachmännern vorbehalten. Man wird sie von mir, einem Chirurgen, nicht verlangen.

Hoffentlich begnügt man sich in Deutschland nicht damit, diese Formeln nur zur Kenntnis zu nehmen, sondern unterzieht sie einer sorgfältigen Prüfung mit dem Ziel, Ansätze für eine Synthese zu gewinnen. Vielleicht ist es einmal möglich, durch Änderung der Radikale

zu neuen wirksamen Präparaten mit anderem Aktionsradius als dem der bekannten Penicilline zu gelangen.

Die verschiedenen Salze der Penicilline weisen Unterschiede auf. Das Na-Salz ist leichter löslich als das Ca-Salz und hygroskopisch. Das erstere wird bevorzugt für Lösungen, das letztere für Lokalbehandlungen. Das Penicillin F erwies sich gegenüber Penicillin G (II) und Penicillin X (Allo-Penicillin) als erheblich weniger stabil. Das letztere kann offenbar dadurch leicht von dem Penicillin G (II) getrennt werden, daß es bei der Extraktion mit Chloroform in der wäßrigen Lösung zurückbleibt.

Penicillin-Na-Lösungen sind, neueren Mitteilungen zufolge, unter sterilen Bedingungen bei Zimmertemperatur einige Tage haltbar. Wäßrige Lösungen halten sich bei neutraler Reaktion im Eisschrank monatelang. Inaktivierung durch bestimmte Gummiarten wurde beobachtet. Erhitzung von Penicillinlösungen zerstört das Penicillin, deshalb erfolgt die Befreiung von Infektionserregern nach der Methode der Kaltsterilisation durch Filtration.

## X. Bakteriologische Angaben

Die ursprünglichen Untersuchungen von Fleming über die verschiedene Empfindlichkeit der Erreger gegen Penicillin wurde schon von dem Oxford-Kreis wesentlich ergänzt, und sie sind heute durch eine Großzahl von Untersuchungen vervollständigt worden. Ohne auf die älteren Angaben einzugehen, gebe ich hier die neueste Zusammenstellung der Keimarten, nach Empfindlichkeit geordnet, und zwar teils nach Originalangaben von Fleming, Florey, Chain und Gardner u. a., insbesondere nach den Referaten von Wettstein (etwas abgeändert).

### Penicillin-empfindlich

*Staph. aureus*  
*Staph. citreus*  
*Staph. pyogenes*  
*Staph. epiderm.*  
*Streptoc. pyogenes*  
*Streptoc. haemolyt.*  
*Streptoc. viridans*  
*Streptoc. bovis*  
*Streptoc. equinus*  
*Streptoc. salivar.*  
*Streptoc. endocard.*  
*Streptoc. lactis*  
*Streptoc. pneumon.*  
*Pneumokokken*  
*Sarcina lutea*  
*Microc. gonorrh.*  
*Microc. mening.*  
*Microc. catarrh.*  
*Microc. lysod.*

*Cryptococ. hominis*  
*pathog. gramneg. Kokken*  
*B. anthracis*  
*B. fusiformis*  
*B. Unna-Ducrey*  
*Clostr. tetani*  
*Clostr. welchii*  
*Clostr. septicum*  
*Clostr. oedemat.*  
*Clostr. histolyt.*  
*Clostr. sporogenes*  
*B. sordelli*  
*Clostr. botulinum, chauvoii*  
*Aktinomyces*  
*Aktin. bovis*  
*Corynebact. diphther.*  
*Diphtheroidbazill.*  
*Aknebazill.*  
*B. acidophilus*  
*Lactobac.*

## Penicillin-mäßig-empfindlich (hohe Dosen notwendig)

*Proteus vulgaris, ammoniae*  
*B. typhosus, dysenteriae (Flexner)*  
*paratyphi, panama*  
*S. gaertneri*  
*B. dysenter. Shiga*  
*Pseudomonas tumefaciens*  
*Brucella melitensis*  
*Brucella abortus*  
*Brucella suis*  
*Spiroch. pallida*

*Spiroch. recurrentis (novyi)*  
*Spiroch. pertenuis*  
*Spiroch. vincenti*  
*Spirill. minus*  
*Vibrien*  
*Letosp. icterohaemorrhagiae*  
*Leptosp. canicola*  
*Bakteroiden aus Küchenschabe*  
*Fleckfieber-Rickettsien*

## Penicillin-resistent

*Staph. albus*  
*Streptoc. Faecalis (Enterococcus)*  
*Streptoc. liquefaciens, cymogenes,*  
*durans*  
*Microc. albus*  
*Microc. flavus*  
*Saprophyt. gramneg. Kokken*  
*B. subtilis*  
*B. mycoides*  
*B. adhaerens*  
*B. pyocyaneus*  
*B. prodigiosus*  
*Listerella*  
*Mycobact. tuberc.*  
*Fusobact. necrophorum*  
*Pseudom. fluorescens*  
*Pseudom. aeruginosa*  
*B. coli*  
*B. aerogenes*  
*B. paratyphosus*  
*B. enteritidis*

*B. typhi murium*  
*B. pullorum*  
*B. pneumon. (Friedländer)*  
*Pasteurella pestis*  
*B. pseudo-tuberc. rodentium*  
*Brucella melitensis*  
*Brucella abortus*  
*B. influenza (Pfeiffer)*  
*B. pertussis*  
*B. parainfluenza*  
*Vibrio cholerae*  
*Leptosp. ikterohaemorrhagiae*  
*Trypanosomen*  
*Geflügelpockenvirus*  
*Hefen*  
*Pilze:*  
*Piptocephalis*  
*Cerastostomella*  
*Monolia albicans*  
*Monolia krusei*  
*Monolia candida*

Die Aussonderung der mäßig empfindlichen Individuen hat sich als zweckmäßig herausgestellt, weil sich unter ihnen Keimarten befinden, welche durch Steigerung der Penicillindosis in vitro und klinisch doch noch wirksam beeinflusst werden können. Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, daß die Angaben verschiedener Autoren sich manchmal überschneiden oder sogar gegensätzlich sind und daß gelegentlich ein und dieselbe Keimart in zwei Rubriken auftaucht. Resistente und mäßig empfindliche Stämme können dementsprechend in der betreffenden Gruppe von Erregern vorkommen. Auch dürfen die Angaben nicht als allein gültig angesehen werden, denn es bestehen zweifellos Differenzen zwischen Hemmwirkung in vitro und in vivo. Glücklicherweise hat sich mancher Erreger, für dessen Bekämpfung wenig Aussicht bestand, doch noch bei der Therapie des Menschen mit Penicillin als angreifbar erwiesen.

Im großen und ganzen kann man sagen, daß die grampositiven pyogenen septicämischen Erreger, wie die Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, ferner die wichtigsten gramnegativen septicämischen Keimarten, Gonokokken, Meningokokken, sich als hochempfind-

lich erwiesen haben. Dennoch muß zugegeben werden, daß zwischen den einzelnen Stämmen in ihrer Empfindlichkeit erhebliche Unterschiede bestehen, und es wurden unter den Staphylokokken 12 Prozent penicillinresistente Stämme gefunden. Mit einigen Ausnahmen sind saprophytäre Kokken unempfindlich. Unter den Bazillen werden im allgemeinen die grampositiven Arten stark gehemmt. Darunter befinden sich besonders die Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen und ähnliche Keimarten. Unter den anaeroben Erregern ist der Tetanusbazillus in vitro empfindlich, aber klinisch liegen die Dinge noch im ungewissen trotz einiger gemeldeter Erfolge. Ähnlich ist es mit der Gasödemgruppe (*Clostr. Welch - Fränkel, Histolyticus, Oedematicus Vibrio septicum*, und vielleicht auch dem *B. sordelli*). Anfänglich glaubte Fleming, daß diese Keimarten unempfindlich seien, die Bakteriologen in Oxford aber fanden sie, wie andere Autoren, empfindlich. Dennoch hat die Therapie mit Penicillin während der Kämpfe in Sizilien gegen den Gasbrand versagt. Die Enttäuschung wird hierüber genau so groß gewesen sein wie bei uns nach Einführung des Marfanil, welches nach den Untersuchungen von Domagk im Tierversuch innerhalb der Sechs-Stunden-Grenze fast hundertprozentig wirksam war und uns dennoch an der Front im Stich ließ.

Empfindlich sind auch Actinomyceten, doch hat man über klinische Erfolge bisher nicht viel gehört. Nur gelegentlich werden Proteus-, Typhus- und Enteritiserreger sowie die Ruhrbazillen beeinflusst. Unempfindlich sind die meisten gramnegativen Darmbakterien der Coli-gruppe, ferner sicher der Tuberkelbazillus, kapselbildende Bakterien, sowie Farbstoffbildner. Im klinischen Versuch blieben die letzteren bei der Behandlung von Mischinfektionen oft allein in der Wunde übrig. Es wird beschrieben, daß dies harmlos sei. Das ist nicht richtig. *Proteus pyocyaneus* und verwandte Keimarten unterhalten eine profuse, langwierige Eiterung und können recht unangenehm werden. Ganz unempfindlich sind Vira, Hefen und Pilze.

Man hat versucht, eine Empfindlichkeitsskala der verschiedenen Erregerarten aufzustellen, und ich bringe in der folgenden Tabelle eine Zusammenstellung nach Plattner.

#### Penicillinkonzentrationen, die vollständige Wachstumshemmung verursachen, nach Plattner

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> . . . . .	1 : 60 000 000	<i>Corynebact. diphtheriae</i> . . . . .	1 : 1 000 000
<i>Neisseria meningitidis</i> . . . . .	1 : 30 000 000	<i>Salm. typhi</i> . . . . .	1 : 300 000
<i>Staph. aureus</i> . . . . .	1 : 30 000 000	<i>Proteus</i> . . . . .	1 : 120 000
<i>Clostr. tetani</i> . . . . .	1 : 30 000 000	<i>Bact. coli</i> . . . . .	1 : < 30 000
<i>Streptoc. viridans</i> . . . . .	1 : 19 000 000	<i>Pseudom. pyocyaneus</i> . . . . .	1 : < 30 000
<i>Clostr. septicum</i> . . . . .	1 : 9 000 000	<i>Mycobact. tuberculosis</i> . . . . .	1 : < 30 000
<i>Pneumococcus</i> . . . . .	1 : 7 500 000		

Hieraus ist zu erkennen, daß in vitro geringe Wirkungen gegen *Bact. coli* und *pyocyaneus*, sogar gegen Tuberkulose zu verzeichnen sind. Dies darf aber zu Täuschungen keinen Anlaß geben, denn klinisch

ist nichts dagegen erreicht worden. In der zweiten Originalmitteilung des Oxford-Kreises befindet sich eine ähnliche Tabelle, die als überholt zu gelten hat, da sie mit sehr unreinen Präparaten gewonnen wurde.

Die Keimarten der oberen Luftwege sind größtenteils recht empfindlich, dagegen der Pfeiffersche Influenzabazillus und der Friedländersche Kapselbazillus völlig resistent. Leider sind differenzierte exakte Untersuchungen nach serologischen Typen offenbar noch nicht durchgeführt worden. Es dürfte von großem Interesse sein, wie z. B. Penicillin auf die verschiedenen Streptokokkentypen und Pneumokokkentypen wirkt. Vermutlich bezieht sich die Angabe der Pneumokokkenempfindlichkeit im großen und ganzen auf die serologischen Typen 1 und 2, aber wir fanden keine Angabe über die Wirkung gegen den serologischen Typus 3, den *Pneumococcus mucosus*, der auch *Streptococcus mucosus* genannt wird und sehr gefährliche Pneumonien und sehr unangenehme Erkrankungen im Bereich des Ohres (*Mucosus-Otitis*) hervorrufen kann. Ferner wäre es wissenswert, wie weit die serologischen Pneumokokkentypen 4 bis 30 durch verschiedene Penicillinkonzentrationen beeinflussbar sind. In der zweiten Mitteilung des Oxford-Kreises über Penicillin (Lancet 1941) findet sich die Bemerkung, daß die Penicillinempfindlichkeit der Pneumokokken nicht mit deren Typenzugehörigkeit parallel geht, und damit wurden ältere gleichartige Befunde von Fleming und Mitarbeiter (1939) bestätigt. Auch fehlen Angaben über den Rotlaufbazillus (*Erysipeloid*) und ähnliche Erreger. Wir sind also weit davon entfernt, die gezeigten Übersichten als vollständig anerkennen zu können. Viel Arbeit steht uns noch bevor.

Unter den Erregern der Geschlechtskrankheiten zeigte sich der *Gonococcus* glücklicherweise als sehr empfindlich und zwar auch solche Stämme, welche resistent gegen Sulfonamideinwirkungen sind. Auch der *Bazillus Unna-Ducrey* ist gut empfindlich, doch liegen über Heilerfolge noch zu wenig Nachrichten vor, um ein endgültiges Urteil fällen zu können. Die Schraubenbakterien und Spirochäten erschienen zunächst völlig resistent. Genauere Untersuchungen, welche in vitro offenbar sehr schwer durchführbar sind, haben nun doch eine mäßige Empfindlichkeit ergeben, darunter auch die *Spir. pallida*, so daß man klinisch mit hohen Dosen Erfolge erreichen konnte. (Hierzu siehe später im klinischen Teil.)

Man hat sich nun die Frage vorgelegt, worauf denn die „natürliche Resistenz“ bestimmter Erregerarten beruhe, und deshalb Untersuchungen der resistenten Keimarten auf Bildung von Enzymen durchgeführt. Tatsächlich fand man, daß eine ganze Reihe derartiger Erregerarten Enzymbildner sind. Die Enzyme scheinen der Penicillinase verwandt zu sein, einige sind vielleicht sogar mit ihr identisch. Da man aber auch resistente Stämme ohne Enzymbildung gefunden hat, kann nicht generell das Talent, Enzyme zu bilden, für die Widerstandsfähigkeit gegen Penicillin verantwortlich gemacht werden. Es muß noch andere Ursachen hierfür geben.

Auch eine „erworbene Resistenz“ wurde ähnlich wie bei den Sulfonamiden beobachtet. Besonders unter Anwendung von unterschwelligen Penicillindosen scheint es zu Gewöhnungserscheinungen und Resistenzsteigerungen verschiedenen Ausmaßes zu kommen. Man hat durch wiederholte Überimpfung in niedrigen Konzentrationen gezüchteter Staphylokokkenarten eine Steigerung der Resistenz in vitro um das Sechs- bis Achttausendfache beobachten können. Offenbar ist die Erscheinung auch bei Streptokokken und Pneumokokken möglich, nimmt aber nie die Ausmaße einer Resistenz wie gegen Sulfonamide an. Ob die erworbenen Resistenzerscheinungen bei Meningokokken und Gonokokken wirklich, wie angegeben wurde, fehlen, scheint mir nicht sicher. Nach unterschwelligen Grenzdosen hat man nicht nur Resistenzerscheinungen auftreten sehen, sondern man fand auch an Stelle einsetzender Teilungsvorgänge eine Entartung und Verunstaltung durch Riesenwuchs. Ähnliche Beobachtungen habe ich seinerzeit an Diphtheriebazillen gemacht, und sie sind auch von anderen beschrieben worden. Die Vorgänge sollen im Elektronenmikroskop genauer festgehalten worden sein und werden als eine Störung der letzten Teilungsphase angesehen.

Drei für die Praxis fundamentale Feststellungen wurden schon in Oxford gemacht:

1. Die Penicillinwirkung ist der eines Katalysators gleichzusetzen und verläuft ohne Stoffverbrauch.
2. Die Wirkung des Penicillin wird in keiner Weise durch die Gegenwart von Blut, Eiter oder Gewebsautolysaten beeinträchtigt.
3. Die Wirkung des Penicillin ist weitgehend unabhängig von der vorhandenen Keimzahl, aber abhängig von der Konzentration.

Auf Grund dieser Beobachtungen läßt sich ohne weiteres die Überlegenheit und der Fortschritt gegenüber der Sulfonamidgruppe erkennen.

Man hat sich große Mühe gegeben, den antibiotischen Wirkungsmechanismus der Penicilline aufzuklären. Chain, Florey, Garrod, Foster, Bigger und viele andere haben sich hierum bemüht. Als Resultat der Untersuchungen ist festzustellen, daß die Wirkung des Penicillin, welche man im allgemeinen als antibiotisch bezeichnet, in Abhängigkeit von der Konzentration zunächst bakteriostatisch, dann aber doch überwiegend bakterizid und sogar bakteriolytisch ist. Zu denselben Resultaten kam Schuler unter Berücksichtigung der Zellatmung. Er fand, daß grundsätzlich erst nach einer Latenzphase, genau wie bei den Sulfonamiden, die Wirkung einsetzte, und zwar mit Beginn der Proliferation. Die ansteigenden Atmungskurven gehen dann in eine Horizontale über, um schließlich offenbar im Maße der Keimabtötung und Lyse abzufallen. Alles, was das Wachstum der Erreger bzw. die Teilungsvorgänge und die Vermehrung begünstigt, wie z. B. Erhöhung der Temperatur, Zusätze von Blutserum und Wuchs-



stoffen, erhöht die Penicillinwirkung. Umgekehrt setzen alle die Keimvermehrung hemmenden Einflüsse, Temperaturerniedrigung, Zusätze von leicht schädigenden Stoffen, die Penicillinempfindlichkeit und -wirkung herab. Da junge Kulturen mit erhöhter Vitalität und Vermehrungsintensität sich besonders empfindlich zeigen, vermutet man, daß hierdurch sich die bessere Wirkung des Penicillin bei frischen Infekten gegenüber alten chronischen Infektionen erklären läßt.

## XI. Vergleich der Sulfonamid- mit der Penicillinwirkung

Der Vergleich der Penicilline mit den Sulfonamiden ist wissenschaftlich und praktisch von größtem Interesse. Da die Penicilline so überaus viel wirksamer sind als die Sulfonamide und das Verhältnis ihrer maximalen Wirkungen 1:82 500 000 gegen etwa 1:40 000 beträgt, könnte man auf den Gedanken kommen, daß die Sulfonamidgruppe überholt und geradezu überflüssig geworden sei. Das ist durchaus nicht der Fall. Die beigefügte sorgfältige Zusammenstellung der Wirkungen beider Substanzen von Wettstein zeigt, daß sich die Erfolge dieser antibiotischen Stoffe überschneiden und wir deshalb auf die Sulfonamide ebensowenig verzichten können, wie wir auf die Penicilline verzichten dürfen. Im Gegenteil, es hat sich herausgestellt, daß nicht nur eine wertvolle Ergänzung beider Wirkstoffe stattfindet, sondern daß auch Kombinationen sehr aussichtsreich, ja manchmal klinisch sogar notwendig sind.

Grundsätzlich muß man sich über die Wirkungsunterschiede beider Stoffe völlig im klaren sein, und ich stelle sie deshalb hier gegenüber:

### Vergleich der Penicillin- und Sulfonamidwirkung nach Wettstein (etwas abgeändert)

Penicillinempfindlich	Erreger	Sulfonamidempfindlich
+++	<i>Staphylokokken</i>	+
+++	<i>Streptokokken</i>	++
++	<i>Pneumokokken</i>	+++
+++	<i>Meningokokken</i>	+++
+++	<i>Gonokokken</i>	+++
—	<i>Enterokokken</i>	+
++	<i>Gasbrandbazillen</i>	nur in vitro und Tiervers. Sulfonamid: Marfanil
++	<i>Bac. tetani</i>	+++
++	<i>Diphtheriebazillen</i>	—
++	<i>Bac. anthracis</i>	+
++	<i>Aktinomyzeten</i>	—
+	<i>Dysenteriebazillen</i>	+
+	<i>Typhus-Paratyphus-Bazillen</i>	++
+	<i>Streptobac. Ducrey</i>	+

+++ = sehr empfindlich    + = mäßig empfindlich  
++ = empfindlich        — = unempfindlich

Penicillinempfindlich	Erreger	Sulfonamidempfindlich
++	<i>Bac. funduliformis</i>	—
+	<i>Bact. influenza</i> (Pfeiffer)	+
+	<i>Bact. pertussis</i>	+
+	<i>Bact. proteus</i>	+
+	<i>Brucellen</i>	+
++	<i>Spir. pallida</i>	—
++	<i>Leptospira</i> <i>icterohaemorrhagiae</i>	—
—	<i>Bac. coli</i>	+
—	<i>Mycobact. tuberculosis</i>	—
—	<i>Mycobact. leprae</i>	+
—	<i>Vibrio cholerae</i>	—
—	<i>Viren</i>	—
+ + + = sehr empfindlich    + = mäßig empfindlich		
+ + = empfindlich    — = unempfindlich		

Die Sulfonamide werden durch Para-aminobenzoessäure neutralisiert, die Penicilline hierdurch in keiner Weise beeinflusst. Das ist einer der stärksten Beweise für einen verschiedenen Wirkungsmechanismus. Beide Stoffe sind echte Antibiotica, entfalten ihre Wirkung auf den Stoffwechsel der Keimarten und sind dann auf die Mithilfe des Körpers angewiesen, ganz im Gegensatz zu den Desinfizientien.

Von den Sulfonamiden ist heute nachgewiesen, daß sie nicht nur bakterio statisch, sondern auch letzten Endes bakterizid wirken können, was wir schon immer vermutet haben. Jedoch reicht die bakterizide Wirkung offenbar nicht im entferntesten an diejenige der Penicilline heran, und es fehlt jede lytische Komponente.

Die Sulfonamidwirkung ist, wie sich leider zeigte, von der vorhandenen Keimzahl abhängig, diejenige der Penicilline jedoch völlig unabhängig.

Die Wirkung der Sulfonamide wird durch Blut, Serum, Eiter und Gewebsautolysate sehr störend beeinflusst und vermindert. Daher rühren sicherlich unsere mäßigen Erfolge bei der örtlichen Wundbehandlung. Im Gegensatz hierzu entfalten die Penicilline trotz Vorhandenseins dieser Stoffe ihre Wirkung völlig unbehindert. Demgegenüber die zuverlässigen Erfolge bei der Wundinfektion. Die Penicilline sind aber gegen manche Stoffe und Einwirkungen empfindlich, die den Sulfonamiden nichts anhaben können. Beide Wirkstoffe greifen nur während der Phase der Zellteilung an, und es setzt diese Wirkung erst nach einer Latenzphase ein. Dies im Gegensatz zu den Desinfizientien, welche ihre keimabtötende Wirkung und schädigende Kraft sofort entfalten.

Im allgemeinen erweisen sich die verschiedenen Keimarten entweder gegen das Penicillin oder das Sulfonamid resistent, so daß sie sich gegenseitig vertreten können. Man kennt aber auch doppelt resistente Stämme, andererseits synergische Effekte, welche dann additiv, aber nicht potenzierend sind.

Während die Sulfonamidwirkung durch Para-aminobenzoesäure neutralisiert wird, ist die Penicillinwirkung besonders durch auftretende Enzyme, durch Cystein, wahrscheinlich auch durch Adrenalin, beeinträchtigt, was praktisch bedeutungsvoll erscheint. Wahrscheinlich beruht allerdings der schädigende Einfluß von Adrenalin nicht auf der Wirkung des Suprarenin selbst, sondern auf einer störenden Änderung der pH-Zahl des Lösungsmittels. Harnstoffe und Methionin sollen die Wirkung der Penicilline steigern können.

Sehr wesentlich sind die Unterschiede der Verträglichkeit und der Ausscheidungsverhältnisse. Die Komplikationen der Sulfonamidbehandlung sind bekannt. Sie erstrecken sich nicht nur auf Veränderungen des Blutes, sondern auch auf Veränderungen in den Nieren durch Kristallisieren der Substanz in den Nierenkanälchen und Steinbildung. Zur Vermeidung des letzteren besteht die Anweisung, man solle bei Durchführung eines Sulfonamidstoßes die Diurese anregen und große Flüssigkeitsmengen zuführen. Während der Penicillintherapie besteht demgegenüber keine Sorge einer Steinbildung im urogenitalen System. Deshalb kann und soll man die Wasserzufuhr zur Verringerung der Ausscheidung und Begünstigung eines hohen Blutspiegels eher einschränken.

Das Penicillin erweist sich dem hämopoetischen System gegenüber und den Blutzellen selbst in sehr hohen Konzentrationen als völlig ungefährlich. Es findet keine Anlagerung an die Erythrozyten und keine Schädigung derselben statt. Es kommt nicht zur Cyanose wie gelegentlich nach Sulfonamidgaben. Deshalb kann man das Penicillin im Gegensatz zu den Sulfonamiden bei Agranulocytose anwenden.

Den erheblichsten Nachteil des Penicillin stellt seine rasche Ausscheidung dar. Sie belastet unsere Applikationsformen und gestaltet die Dosierung und Behandlung schwieriger als bei den Sulfonamiden. Auch ist biologische Kontrolle sowohl auf empfindliche Erregerarten als Testung des jeweilig erreichten Blutspiegels unbedingt notwendig. Die Behandlung mit Penicillin ist also umständlicher und schwieriger als diejenige mit Sulfonamiden. Ein erheblicher Nachteil des Penicillin ist ferner die Zerstörung durch die Salzsäure des Magens, welche eine wirksame orale Therapie fast unmöglich macht. Dasselbe gilt für eine enterale Zufuhr in Form der Duodenalsonde oder durch rektales Klysma.

Die Komplikationen der Sulfonamidbehandlung setze ich als bekannt voraus. Auch das Penicillin war nicht ganz frei davon. Es beschränkten sich jedoch die Gesamterscheinungen auf leicht allergische Reaktionen, wie Urticaria, Exantheme, in einzelnen Fällen, die manchmal pustulös, manchmal makulös ausfielen. Auch allergische Dermatitis und Conjunctivitis sind sehr selten vorgekommen. Die Erscheinungen können mit Temperatursteigerungen und Gelenkschmerzen einhergehen. Sie sind völlig harmlos und verschwinden rasch. Die Erschei-

nungen stellen eine Analogie der experimentell erzeugten anaphylaktischen Sensibilisierung von Meerschweinchen dar. Das reine Penicillin scheint nicht die Ursache hierfür zu sein, sondern man bezieht die Reaktion auf die Verunreinigungen und Nebenprodukte, welche in den klinischen Präparaten enthalten sind.

Über 47 Fälle von Hepatitis nach Penicillintherapie berichteten Howell und Kerr. Es handelte sich um eine zufällig parallel der Behandlung laufende *Hepatitis epidemica*, die nichts mit dem Penicillin zu tun hat.

## XII. Der Nachweis der chemotherapeutischen Wirkung

Als man seinerzeit in Oxford das erste Penicillinsalz in genügender Menge gewonnen hatte, gingen Florey, Gardner, Heatley, Jennings, Orr-Ewing und Sanders sofort daran, die erhoffte chemotherapeutische Wirkung unter Beweis zu stellen. Diese ersten Versuche wurden an der Maus durchgeführt, und zwar mit einem pathogenen Stamm von *Strept. pyogenes*, einem Stamm *Staphyl. aureus* und als Vertreter der aeroben Gruppe dem *Clostr. septicum*. Ich bringe die Originaltabelle in gekürzter Form, so daß sich jeder von dem Erfolg überzeugen kann. Dabei soll hervorgehoben werden, daß gerade die weiße Maus gegen hämolytische pyogene Streptokokken sowie auch gegen virulente Pneumokokkenstämme eine außerordentliche Empfindlichkeit besitzt, so daß ein oder wenige Keime bei parenteraler Zufuhr genügen, um die Tiere in vierundzwanzig Stunden unter septicämischen Erscheinungen verenden zu lassen.

### Erster chemotherapeutischer Versuch mit Penicillin

an der weißen Maus mit *Strept. pyogenes*, *Staph. aureus*, *Clostr. septicum* nach Florey, Gardner, Heatley, Jennings, Orr-Ewing und Sanders

	Infekt. Dosis	Stund. Interv.	Behandlg.- Dauer	Einzel- dosis	Ges.- Dosis	Anzahl d. Mäuse	Überlebende Resultate nach		
							24 St.	3 Tg.	10 Tg.
<i>Strept. pyogenes</i> -Lancefield-Gr. A									
behandelt	0,5	1	12 Std.	2	10,0	50	—	42	25
Kontrolle	0,5	—	—	—	—	25	9	6	4
behandelt	0,5	2	45 Std.	0,5	7,5	25	—	—	24
Kontrolle	0,5	—	—	—	—	25	0	—	0
<i>Staph. aureus</i>									
behandelt	1,0	1	55 Std.	0,5	9,0	25	—	—	8
Kontrolle	1,0	—	—	—	—	24	0	—	0
behandelt	1,2	1	4 Tg.	0,5	11,5	24	22	—	21
Kontrolle	1,2	—	—	—	—	24	5	—	0
<i>Clostr. septicum</i>									
behandelt	—	1	10 Tg.	0,5	19	25	24	24	18
behandelt	—	1	10 Tg.	1,0	38	25	—	—	24
Kontrolle	—	—	—	—	—	25	0	0	0

Bei näherer Betrachtung des Versuchsergebnisses erkennt man, daß in der ersten Serie mit hämolytischen Streptokokken von 50 Tieren zunächst 25 überlebten, während unter 25 Kontrollen 21 starben. Der zweite, etwas abgeänderte Versuch ergab dann unter 25 i. p. infizierten und behandelten Mäusen 24 überlebende am zehnten Tag, während alle Kontrollen gestorben waren. Der gleiche Versuch mit *Staphyl. aureus* ergab am zehnten Tag in der ersten Serie unter 25 behandelten Mäusen acht überlebende, während alle Kontrollen verendet waren. In der zweiten Serie unter 24 infizierten und behandelten Tieren 21 überlebende, dagegen Tod aller Kontrollen. Ähnlich gut verliefen die Versuche mit *Clostr. septicum*. Insgesamt überlebten von 50 infizierten und behandelten Tieren 42, während sämtliche 25 Kontrollen starben. Dieser entscheidende Versuchsausfall berechnete allerdings zu den größten Hoffnungen auf klinische Erfolge und diente zum Ansporn für alle Forscher in Oxford. Inzwischen sind diese Versuche auf die verschiedensten Erreger von sehr vielen Autoren ausgedehnt worden. Im allgemeinen wurde als Versuchstier die Maus, das Meerschweinchen, nur bei den Spirochäten das Kaninchen gewählt. In der nachfolgenden Tabelle habe ich versucht, die bis jetzt zu uns gelangten Nachrichten über derartige Experimente der Bekämpfung einer Allgemeininfektion zu sammeln. Die mit Erfolg behandelten Infektionen sind jenen durch resistente Erreger gegenübergestellt.

### Chemotherapeutische Versuche am Tier

#### mit Erfolg

*Streptokokken*  
*Staphylokokken*  
*Pneumokokken*  
*Meningokokken* (nur lumhal)  
*Streptobac. moniliformis*  
*Clostr. Welch-Fränkel*  
*Clostr. oedematicus*  
*Clostr. septicum*  
*Spir. pallida*  
*Spirochaeta d. Rückfallfiebers*  
*Spiridium minus*  
*Bac. anthracis*  
*Leptospira icterohaemorrhagicae*  
*Ornithosis virus*  
 (Papageienkrankh.)  
 einige *Rickettsien*  
 (sehr mäßige Erfolge)

#### ohne Erfolg

*Myobact. tuberculosis*  
*Influenzavirus*  
 andere Virusarten  
*Toxoplasmosis*  
*Trichomonas levisi*  
*Trichomonas crust*  
*Trichomonas equiperdum*

Ferner sind beim Kaninchen eine Reihe von Versuchen an der Cornea gemacht worden. Es gelang die Heilung von experimentellen Hornhautulcera, die mit pyogenen Erregern infiziert worden waren. Dagegen hatte man bei intraokularen Infekten durch Welch-Fränkel-Bazillen mit nachfolgender Penicillinbehandlung offenbar keinen Erfolg.

Vergleiche mit der Sulfonamidwirkung oder Kombinationsbehandlungen werden mehrfach im Schrifttum, insbesondere gegen Anaerobier, als besonders erfolgversprechend angegeben. Doch machen auch diese Bemerkungen eher skeptisch, als daß ich sie ohne weiteres akzeptieren könnte.

### XIII. Pharmakologische Untersuchungen

Die Penicilline besitzen einen Grad der Ungiftigkeit gegenüber ihrer antibiotisch enormen Leistungsfähigkeit, wie man sie bisher nicht annähernd für möglich gehalten hat. Es wird eine therapeutische Breite von etwa 1:1000 angenommen. Die ersten pharmakologischen Testversuche haben schon Raistrick und seine Mitarbeiter durchgeführt. 10 Milligramm Penicillinlösung wurde pro Maus iv. injiziert dieselbe Menge auch Ratten gegeben, ohne daß irgendwie ein toxischer Effekt in Erscheinung trat. Auch hohe im. und sc. Dosen wurden vertragen. Die Wiederholung dieser Dosen alle drei Stunden bis zu 56 Stunden hat keinen Schaden erkennen lassen. Man beobachtete manchmal nur ein geringes Ansteigen der polymorphkernigen Leukozyten, das rasch wieder zurückging. Später wurde in Oxford festgestellt, daß die Substanzen je reiner, desto weniger toxisch waren. Man hat bis zu 2,32 Gramm Penicillin pro Kilogramm Maus = 3,8 Millionen OE in einmaliger Dosis appliziert, ohne daß die Tiere Schaden erlitten (van Deyk, nach Wettstein). Gesamttagesdosen von 5,93 Gramm Penicillin pro Kilogramm Maus mit 9,8 Millionen OE blieben ebenfalls wirkungslos. Auf sieben Tage verteilte Höchstdosen haben keinen krankmachenden Einfluß irgendwelcher Art erkennen lassen.

Die erste Angabe von Fleming über die außerordentliche Harmlosigkeit des Penicillins gegenüber den Leukozyten in höchsten Dosen wurde erneut bestätigt und ergänzt. Verdünnungen bis 1:1000 der Penicillinlösungen ließen menschliche und tierische Leukozyten völlig unberührt und aktiv. Auch die Erythrozyten werden nicht geschädigt. Ihre Oberflächen werden von Penicillinmolekülen nicht besetzt. Lebendige Gewebszellen, Leberzellen und auch Blutzellen hat man unter Penicillin mit der Warburgschen Apparatur auf ihre Atmung und ihren Stoffwechsel hin untersucht und auch in hohen Dosen keine schädigende Wirkung feststellen können. Ferner wird allgemein angegeben, daß die gewebsschädigende Wirkung so gering sei, daß sie praktisch vollkommen vernachlässigt werden könne. Nur am Gehirn haben sich höhere Konzentrationen, und zwar der Na-Salze eines Rohpräparates mit 30 Prozent Penicillingehalt, gelegentlich als schädigend erwiesen. Leider ist mir Näheres über die Art der Schädigung nicht bekanntgeworden.

Untersuchungen am Ganztier hat schon Raistrick an der Katze durchgeführt. 40 Milligramm Penicillin iv. gegeben und Blutkonzentra-

tion bis zu 1:5000 blieben ohne jegliche Wirkung auf den Verlauf der Atmung, das Niveau des Blutdrucks, auf Herz und Kreislauf. Er selbst erkannte am isolierten Katzenherzen bei Durchströmung von Lösungen von 1:5000 bis 10 000 eine mäßige Verlangsamung der Frequenz, die sofort nach Änderung der Durchströmungsflüssigkeit verschwand. Später hat man auch am Froschherzen mit sehr hohen Dosen gleichartige Untersuchungen gemacht und angeblich eine mäßige Verringerung der Amplitude für die Dauer der Penicillindurchströmung beobachten können.

Es scheint, daß die verschiedenen Penicilline, aber auch die verschiedenen Salzarten bezüglich der Verträglichkeit, der Haltbarkeit, der Absorption und Ausscheidungsgeschwindigkeit geringe Unterschiede aufweisen, die nur z. T. von praktischer Bedeutung sind. Das Ca-Salz als das haltbarere wird besonders gern für lokale Behandlungsformen, das Na-Salz für die Penicillininjektionen verwendet.

Von besonderer Bedeutung sind die Ausscheidungsverhältnisse des Penicillins. Schon Fleming war es seinerzeit bekannt, daß das Penicillin leider förmlich durch den Körper rinnt, so daß die Erreichung eines therapeutisch ausreichenden Blutspiegels auf Schwierigkeiten stößt. Florey hat deshalb die Bemühung, ihn zu erreichen, mit dem Versuch verglichen, eine Badewanne bei offenem Abflußstöpsel zu füllen. Der höchste Blutspiegel wird natürlich bei der iv. Einverleibung wirksamer Dosen erreicht, aber der Abfall hiernach ist steil und rasch. 20 000 OE z. B. ergaben nach zwei Stunden nur noch sehr wenig wirksames Penicillin im Blut, demgegenüber einen außerordentlich hohen Ausscheidungswert im Urin. Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei der im. Injektion. Dagegen ist es bei sc. Verabfolgung schon schwieriger, einen ausreichenden Blutspiegel zu erreichen. Die Ausscheidung im Urin erfolgt nicht nur außerordentlich rasch, sondern auch in völlig wirksamer Form des Penicillins, so daß die abführenden Harnwege seiner antibiotischen Wirkung voll ausgesetzt sind. Man konnte manchmal 20 bis 40, ja sogar bis mehrere hundert OE wirksames Penicillin im Urin wiederfinden. Welche Bedeutung das für die Bekämpfung von Infektionen der abführenden Harnwege hat, läßt sich leicht denken, aber leider erstreckt sich diese Wirkung nicht auf Coli-Infektionen. Die rasche Ausscheidung in hochkonzentrierter, wirksamer, es wird sogar behauptet, in stabilerer Form hat in der Frühperiode der therapeutischen Versuche dazu geführt, daß man das Penicillin aus dem Urin zurückgewann, um es erneut in Anwendung zu bringen.

Die Ausscheidung des unreinen Handelspräparates scheint etwa um 10 Prozent im Durchschnitt hinter derjenigen reiner Präparate (Penicillin X) zurückzubleiben. Fast die ganze Menge Penicillin wird auf diese Weise durch die Nieren ausgeschieden. Nur kleine Teile gehen in andere Körperflüssigkeit, z. B. in die Galle, über.

Der Urin wird bei Verwendung von Rohpräparaten durch das Chrysogenin gelb gefärbt.

Auch die Verteilung des Penicillin im Körper nach iv. und im. Injektionen hat man studiert. Es soll zu einer besonderen Anreicherung des Wirkstoffes in der Niere, der Lunge, der Leber und der Galle kommen. Erst durch klinische Mißerfolge bei der Meningitisbehandlung wurde man darauf aufmerksam, daß die Blutliquorschranke für Penicillin sich als fast undurchgängig erweist. Kaum nennenswerte Mengen Penicillin gehen in den Liquor, d. h. in die Ventrikelflüssigkeit und Lumbalflüssigkeit über, desgleichen auch nicht in das Gehirn, in die Nerven und in die Dura. Deshalb ist man darauf angewiesen, die wirksamen Penicillinmengen unter Umgehung dieser Schranke in die Cerebrospinalflüssigkeit direkt auf irgendeine Weise zu injizieren.

Offenbar gehen auch in die serösen Höhlen keine ausreichenden Mengen über. Das ist der Grund, weswegen man auch in die großen serösen Höhlen, ferner die Gelenkhöhlen, örtlich wirksame Penicillinlösungen einspritzt.

Eine Reihe pharmakologischer Versuche wurde durchgeführt, um eine Erhöhung des Blutspiegels und eine Protrahierung der Penicillinwirkung zu erreichen. Hierunter ist wohl der interessanteste Versuch derjenige einer passageren Nierenblockade und Hemmung der tubulären Ausscheidung am Tier durch Diodrast oder Para-aminohypursaures Na (Berry, Beyer und Mitarbeiter). Dabei erwies sich die Methode als relativ ungefährlich. Dennoch wird es niemand wagen, sie am Menschen zur Anwendung zu bringen. Einfachere Mittel reichen aus, um eine Protrahierung der Wirkung zu erreichen. Hierunter gehört die Unterkühlung der Gewebe nach einer örtlichen Penicillininjektion.

Dies erinnert an die ersten Versuche der Lokalanästhesie mit schwach konzentrierten Kokainlösungen. In seinem klassischen Buch über die Infiltrationsanästhesie nämlich vergaß Schleich leider zu beschreiben, daß er während der Ausführung seiner Anästhesie die unerschweligen Lösungen von 1:1000 Kokain im Gewebe durch Unterkühlung mit dem Chloräthylspray fixierte. Die Hauptsache zu schildern, hatte er leider vergessen, und deshalb hatten die Nachprüfer mit dem Verfahren keinen Erfolg. Heinrich Braun bekam hiervon Kenntnis, und daher kam er auf den Gedanken, auf andere Weise, nämlich durch Adrenalinzusatz, eine Fixierung des Kokains bzw. Novocains im Gewebe zu erreichen. (Persönliche Mitteilung).

Die Verwendung von Adrenalin zum gleichen Zwecke bei Penicillinlösungen ist nicht möglich, weil eine Zerstörung des Wirkstoffes eintritt. Sie rührt aber offenbar nicht von dem Suprarenin selbst her, sondern von einer schädlichen Änderung der pH-Zahl durch das Lösungsmittel. Vielleicht gelingt der Ersatz des Adrenalin durch ein anderes gefäßadstringierendes Präparat.

Carl d. Th.  
Braun, Jüvelg



Eine Protrahierung der Wirkung und Erhaltung länger andauernder ausreichender Blutspiegel erreichte man auch dadurch, daß man Penicillinlösung als Depot in Gemischen mit Öl oder Kolloiden (Albuminen) gab. Es scheint, daß Zusätze von Bienenwachs zu den Ölen die Erhaltung eines wirksamen Blutspiegels für sechs bis sieben Stunden ermöglichten und dies praktisch besonders bei der Gonorrhöebehandlung sich sehr günstig auswirkte. Ferner wird angegeben, daß Penicillinester nicht nur stabiler als die Originalpräparate seien, sondern auch eine längere Wirkungsdauer besitzen, aber sie sind gegenüber den Originalpräparaten leider toxischer.

#### XIV. Applikationsformen

Das Penicillin oral zu verabfolgen, ist recht unzweckmäßig, weil die Magensäure die wirksame Substanz sofort zerstört. Zwar hat man gelegentlich chemotherapeutischer Versuche am Tier trotz erheblicher Verluste an wirksamer Substanz auf oralem Wege doch Erfolge erzielen können (vergleiche Finland und Mitarbeiter, Bunn und Mitarbeiter, Ross, Frederic Mc. London), aber das Präparat ist noch zu kostbar, als daß man beim Menschen eine solche Verschwendungstherapie betreiben könnte. Die pharmakologischen Versuche, einen Schutz des Penicillins durch Öle oder Fette, durch Einkapselung des Penicillins in säureresistentes Material, durch gleichzeitige Verabfolgung von Natriumbicarbonat (wie bei Tierversuchen), durch Aufnahme von Milch oder Eiweiß eine Besserung zu erzielen, hatten zweifellos Erfolg, reichten aber nicht aus, um die orale Applikation für die menschliche Therapie gebrauchsfähig zu machen. Man hat die 5- bis 6fachen Gesamtdosen nach Neutralisation des Magensaftes in doppelten Gelatine kapseln gegeben.

Für die Behandlung gewisser Infektionen der Mundschleimhaut hat man Pastillen in Gelatinemasse in der Stärke 250 bis 500 OE hergestellt, mit welchen sich offenbar etwas erreichen läßt.

Die Instillation von Penicillinlösungen mit der Duodenalsonde führt zur Resorption unter erheblichem Materialverlust und ist praktisch deshalb ziemlich wertlos.

Die rektale Einverleibung von Penicillin klysmen ist ebenso unzweckmäßig wie die orale Applikation, weil das Penicillin durch Enzyme der Darmflora zugrunde geht.

Die intratracheale Zerstäubung von Penicillinlösungen zur Beeinflussung von Schleimhautinfektionen und Inhalation von Penicillinlösungen hat manchmal keine Vorteile gezeigt, ist aber sehr verschwenderisch. Demgegenüber hat man Infektionen der Nasenschleimhaut durch Einstäuben von Penicillinpulver gut beeinflussen können.

Die subkutane Injektion von Penicillinlösungen (meistens Na-Salz) macht häufig Schmerzen und wird deshalb nicht gern angewendet. Es mag sein, daß die Unannehmlichkeiten von den Begleitstoffen der Rohpräparate herrühren. Der Gebrauch von reinem Penicillin aber ist viel zu kostspielig, als daß er für therapeutische Zwecke in Frage käme. Die sc. Einverleibung besitzt gegenüber anderen parenteralen Methoden den Vorzug etwas langsamerer Resorption, daher protrahierter Wirkung, aber die Erreichung eines ausreichenden Blutspiegels ist dafür erschwert. Darin liegt der Grund, weswegen die im. und die iv. Verfahren sich durchgesetzt haben. Die Gesamtdosis für die sc. Einverleibung variiert in breiten Grenzen nach Krankheit und Erregerart. Man soll grundsätzlich keine niedrigen Dosen wählen, sondern ähnlich wie bei den Sulfonamiden sicher ausreichend dosieren, um die Entstehung von Resistenzerscheinungen zu vermeiden. Um die Wirkung einer sc. Injektion zu verlängern, hat man Penicillin mit Öl und Bienenwachs, Lanettewachse in Nußöl oder anderen Ölen gemischt und ein sc. Depot damit angelegt. Dies soll sich bewährt haben. Die relative Unsicherheit der Resorptionsverhältnisse zwingt dazu, den Blutspiegel laufend mit Schnelltesten zu verfolgen (Slide-cell-Test).

Die intramuskulären Injektionen beherrschen die Therapie. Als durchschnittliche Einzeldosis verwendet man 10- bis 20 000 OE, als Gesamtdosis des Tages 100 000 OE, bei schwersten Fällen aber bis zu 500 000 OE und mehr. Eine Einzeldosis ergibt einen für zwei bis drei Stunden ausreichenden chemotherapeutischen Blutspiegel. Deshalb ist man gezwungen, nach jeder dritten Stunde mindestens nachzufüllen. Wie lange eine solche Behandlung mit fünf Tag- und Nachtinjektionen zu 10- bis 20 000 OE innerhalb 24 Stunden durchgeführt werden muß, hängt vom Fall ab. Bei der Behandlung der Gonorrhöe, um ein Beispiel zu nennen, kann man gelegentlich mit einem einzigen im. Depot von 20- bis 50 000 OE zum Erfolg kommen oder durch 150 000 OE in verteilten Dosen in zweimal 24 Stunden die Heilung erzwingen. Das letztere Verfahren scheint zuverlässiger zu sein, um Rezidive zu vermeiden. Einzeldosen von 50- bis 100 000 OE sind heute keine Seltenheit mehr. Hiernach soll sich die Blutkonzentration für sechs bis zwölf Stunden ausreichend hoch erhalten lassen.

Um dem Patienten die wiederholten schmerzhaften Nadelstiche zu erlassen, hat man im. Dauertropfinfusionen oder intermittierende im. Infusionen bei liegender Nadel versucht. Man ging am Kind sogar dazu über, derartige Dauertropfinfusionen direkt in die Knochenmarkshöhle der Tibia tagelang durchzuführen. Geeigneter wäre wohl die intrasternale Infusion, wie sie zur intrasternalen Evipanarkose z. B. angewendet wurde. Diese Verfahren haben alle den großen Nachteil, eine örtliche Infektion der Einstichstelle zu begünstigen, was im Fall einer Infektion des Knochenmarks zur Osteomyelitis führen kann. Deshalb erscheinen die Methoden nicht gerade empfehlenswert,

obwohl man zur Sicherung des Erfolges eine Reihe von technischen Verbesserungen beschrieben hat.

Die intravenöse Injektion ist ebenso oft und gern verwendet worden, und zwar in Einzeldosen mit Zeitabständen von zwei bis drei Stunden in Stärke von 5- bis 20 000 OE im Durchschnitt, aber auch gelegentlich weit höheren Dosen. Die iv. Injektion ergibt momentan natürlich einen sehr hohen Blutspiegel, der einen großen Vorteil bedeutet, aber leider nicht lange anhält, sondern frühzeitig und steil fällt. Deshalb mußte man sich oft dazu entschließen, iv. Dauertropfinfusionen in Na-Cl-Glukose-Penicillin-Lösung mit hoher Penicillinkonzentration auszuführen, die tagelang, z.B. bei Allgemeininfektionen, laufen müssen. Tagesdosen von 200- bis 500 000 OE und mehr wurden dabei schadlos vertragen. Geklagt wird nur über die häufige Entstehung von Thrombosen, gegen welche man Heparin empfohlen hat.

Die Lokalbehandlung mit Penicillin gewinnt zusehends an Bedeutung. Man verwendet hierzu zum Teil Puder (bevorzugt sind Penicillin-Sulfonamid-Puder), Penicillinsalben, Penicillincremes und -pasten und Penicillinlösungen verschiedener Stärke. Die Puder und Salben enthalten bis zu 500 OE/g, die Lösungen 500 bis zu 5000 OE/cm<sup>3</sup>. Nur bei den örtlichen Behandlungen von Gehirnwunden ist Vorsicht am Platze, sonst ist praktisch fast keine Schranke nach oben gesetzt. Es gelingt, durch örtliche Applikation am Infektionsort sehr hohe Konzentrationen bei niedrigen Materialmengen zu erreichen. Das Verfahren ist also sparsam. Im Durchschnitt werden für eine Allgemeinbehandlung fünf- bis zehnfach größere Gesamtmengen benötigt als für örtliche Behandlung. Diese hat nur Zweck, wenn die Puder, Salben oder Lösungen auch wirklich in die tiefsten Nischen einer Wunde oder Höhle gelangen. Daraus erkennt man, daß die chirurgische Herrichtung einer Wunde die Voraussetzung für eine erfolgreiche örtliche Penicillinbehandlung erst schaffen muß.

Der Übergang der Penicillinlösung in die cerebrospinale Flüssigkeit findet nur in Spuren statt, so daß die infektiösen Erscheinungen im Bereiche des Gehirns, Rückenmarks und der Hirnhäute nur schlecht durch im. oder iv. Injektionen behandelt werden können. Zweckmäßiger ist die intralumbale oder sogar intracysternale Einverleibung von Penicillinlösung. Bisher wurde physiologische Penicillin-Kochsalz-Lösung in Stärke von 5000 bis 10 000 OE ein- bis zweimal täglich verwendet, angeblich mit gutem Erfolg.

Da die großen Höhlen offenbar aus dem Blut nicht genügend Mengen Penicillin diffundieren, hat man sehr frühzeitig damit begonnen, genau wie bei den Sulfonamiden, in die Pleurahöhle, in die Pericardhöhle, in Gelenkhöhlen oder sogar Abzeßhöhlen Penicillin-Kochsalz-Lösungen in Stärke von 10- bis 20 000 OE und mehr direkt zu instillieren, auch hier angeblich mit recht gutem Erfolg.

Zu erwähnen ist außerdem die Anwendung der sogenannten „lebenden Kultur“ nach Galloway, Hobson u. a., nicht etwa, weil sie empfehlenswert wäre, sondern weil sie offenbar falsche Hoffnungen erweckt hat. Das Verfahren besteht darin, daß Gazestreifen mit Nährlösung getränkt, mit *Penicillium notatum* beimpft, direkt in die infizierte Wunde gebracht werden. Meines Erachtens stellt das Verfahren eine „Erfindungsleiche“ dar. Ich habe damit auch keinen Erfolg gehabt. Durch Enzyymbildung dürfte das gebildete Penicillin sofort zerstört werden. Etwas ganz anderes stellt die Verwendung der angereicherten Nährlösung (mit 10 bis 20 OE/cm<sup>3</sup>) oder Rohextrakten dar. Sie haben gute Erfolge bei oberflächlichen Wunden und Verbrennungen gezeigt.

Das „Office of Civilian Penicillin Distribution“ und das „War Production Board“ haben 1944 eine Vorschrift über die Penicillindosierung herausgegeben, welche 1945 in der Schweiz in deutscher Übersetzung erschien. Leider ist diese Vorschrift noch nicht in unsere Hände gelangt.

## **XV. Klinische Erfahrungen mit der Penicillintherapie**

Am 12. Februar 1940 hatte man in Oxford nach mühevoller Arbeit so viel Penicillin in den Laboratorien von Chain, Heatley u. a. gesammelt, daß man es wagen konnte, sechs Patienten zu behandeln. Der erste war ein Polizist, welcher mit einer schweren Allgemeininfektion durch Streptokokken und Staphylokokken mit Metastasen im Knochenmark, den Augen und Weichteilen im Listerkrankenhaus in Oxford lag. Nach Beginn der Behandlung kam es, wie berichtet wird, zu einer frappanten Besserung, aber sie hielt nur fünf Tage an. Der Patient starb, weil der Penicillinvorrat aufgebraucht war. Ähnlich erging es mit dem zweiten Patienten. Auch er starb nach vorübergehender Besserung. Immerhin verliefen diese ersten Versuche so eindrucksvoll, daß man mit allen Mitteln nunmehr eine Steigerung der Penicillinherstellung versuchte. Die Laboratorien der British Imperial Chemical Industries kamen dem Oxford-Kreise zu Hilfe, so daß man nach der Arbeit einiger Monate wiederum so viel Material zusammengebracht hatte, daß weitere achtzehn Patienten behandelt werden konnten. Unzweifelhafte Erfolge waren beschieden, obwohl die Präparate damals sicherlich nicht mehr als 30 bis 40 OE/mg enthielten und die Behandlungsdosen voraussichtlich weit unter dem notwendigen Wert lagen.

Die Erfolge schienen so aussichtsreich, daß im größeren Umfang Versuche in Gang gebracht wurden und sehr bald das „War Production Board“ die Herstellung des Penicillins, wie erwähnt, im großen organisierte, jede zivile Verwendung abstoppte und die Gesamtpenicillinmengen für die Front reservierte. Florey und Cairns fuhren nach der mittleren Ostfront der Alliierten, auf den Kriegsschauplatz in

Algerien und Tunis. Sie wollten dort frische Wunden mit Penicillin behandeln. Doch kam diese Penicillin-Spezialistengruppe zu der damaligen Offensive zu spät und hatte deshalb nur Gelegenheit, das Penicillin an wochen- oder monatealten Wunden zu versuchen. Die Ergebnisse waren nicht befriedigend, doch bemerkte man immerhin, daß die penicillinempfindlichen Erregerarten allmählich aus der Wunde verschwanden, besonders Streptokokken und Staphylokokken. Erst als man nach Sizilien übersetzte und dort schwere Kämpfe entbrannten, hatten Florey und Cairns Gelegenheit, das Penicillin an frischen Wunden auszuprobieren und dies unter genauer bakteriologischer Kontrolle.\* Die Ergebnisse waren günstig. Die Erfahrungen von Florey, Cairns, von Garrod, Jeffrey und Thomson sind zum Teil im Lancet, zum Teil im British med. Journ.\*\*) 1944 veröffentlicht. Es setzte damals nicht nur eine große Begeisterung für Penicillin ein, sondern man hielt auch Spezialkurse zur Ausbildung von chirurgischen Penicillinspezialisten an der Front ab und setzte sie später an den Basislazaretten ein.

## **XVI. Kritische Bemerkungen zu den Erfahrungen mit Penicillin in Italien**

Wenn ich an dieser Stelle schon einige kritische Bemerkungen zur Penicillinbehandlung mache, dann geschieht es, um zu zeigen, wie schwierig die Erfolgsbeurteilung ist. Sehr häufig sind Theoretiker veranlaßt worden, die klinischen Ergebnisse zu referieren und zusammenzustellen. Man kann von ihnen nicht verlangen, daß sie die schwachen Stellen der Berichterstattung durchschauen. Gewöhnlich fallen ihre Berichte viel zu günstig aus. Garrod zitiert in seiner Originalmitteilung, daß unter 171 Fällen von frischen Wunden nach drei Wochen unter Penicillinbehandlung 104 p. p. geheilt, 60 nicht ganz geschlossen, also p. s. geheilt waren und daß sieben als Versager gelten müssen. Dies wurde als ein großer Penicillinerfolg angesprochen, braucht es aber durchaus nicht gewesen zu sein, denn es kommt sehr auf die Größe und Art der Wunden und ihren Infektionszustand an, und darüber sind wir nicht ausreichend unterrichtet. Schließlich heilten unsere Kriegswunden nach einfacher, aber sorgfältiger chirurgischer Behandlung ja auch in einem hohen Prozentsatz p. p. Die angegebenen Zahlen scheinen also durchaus mit normalen chirurgischen Mitteln auch ohne Anwendung des Penicillins unter günstigen Umständen erreichbar zu sein, womit ich zum Ausdruck bringen will, daß alle Erfolgsberichte eine subjektive Tönung besitzen und nicht völlig zuverlässig sind.

Erwartungsgemäß konnten infizierte Schußfrakturen durch lokale Behandlung teils auch in Kombination mit einer Allgemeinbehandlung

\*) Siehe auch die Instruktionen des Klinischen Penicillin-Versuchkomitees. Kriegsmemorandum Nr. 12 des Medical Research Council. 1944, London. H. M. Stationary Office.

gut beeinflußt werden. Aber die Erfolge reichen offenbar nicht an jene frisch infizierter Wunden heran. Unter 36 Fällen von komplizierten Frakturen, die man fünf Tage lang mit hohen Dosen Penicillin allgemein behandelte, konnten 31 durch Naht geschlossen werden, unter ihnen sollen 16 p. p. geheilt sein. Das scheint mir ein Erfolg, der wahrscheinlich mit normalen chirurgischen Methoden nicht erreicht worden wäre. Dennoch empfand man, daß die infizierten Schußfrakturen in ihrem Endergebnis der Behandlung offenbar auch in Zusammenhang mit technischen Mängeln nicht so befriedigend ausgefallen waren, wie man erhofft hatte. In Wirklichkeit sind eben der örtlichen Penicillineinwirkung, ebenso wie der Allgemeinbehandlung Grenzen gesetzt, auch wenn die Wirkung dieses Mittels für uns an das Wunderbare grenzt.

Nach einer Angabe von Brunner blieben mit Penicillin behandelte Wunden in 42 Prozent der Fälle nach Transporten bis zu zwölf Tagen noch steril, gegenüber 15 Prozent Kontrollen ohne Penicillinbehandlung. Wenn tatsächlich diese Befunde durch exakte bakteriologische Nachprüfung gesichert worden sind, stellt das einen schönen Erfolg dar. Die Behauptung dagegen, man habe die Sekundärnaht schon nach ein bis zwei Wochen bei vielen Wunden durchführen können, wenn örtliche Penicillinbehandlung vorausgegangen war, ist als Beweis des Erfolges keinesfalls anzuerkennen, denn das haben wir auch bei unseren Wunden mit oder ohne Sulfonamidbehandlung durch korrektes chirurgisches Vorgehen erreichen können.

Die infizierten schweren Oberschenkelchußbrüche hat man sowohl örtlich als auch einer Allgemeinbehandlung mit hohen Dosen unterworfen und — im ganzen gesehen — den Zustand bessern können. Es wird berichtet, die Infektionen seien milder verlaufen, Komplikationen seien seltener geworden, es war eine geringere Anzahl von Amputationen notwendig, und die Sterblichkeitswerte sind gesunken.

Die praktischen Versuche, die Technik zu verbessern, hat die chirurgischen Spezialisten veranlaßt, Kriegswunden nach lokaler Penicillinbehandlung primär zu schließen, einen Drain bis in die Wundtiefe einzulegen und in den folgenden Tagen ohne Druck einige Kubikzentimeter einer hochwertigen Penicillinlösung zu instillieren. Man war von diesem Verfahren hoch begeistert, und es ist sicherlich möglich und sogar wahrscheinlich, daß diese Technik in einer gewissen Anzahl von Fällen zum vollen Erfolg geführt hat; aber über die Mißerfolge haben wir doch zu wenig gehört. Namhafte Chirurgen haben sich wegen der Gefahr der Keimverschleppung später gegen dieses Verfahren gewandt und es abgelehnt. Aus dieser Mitteilung geht hervor, daß man genau dieselben Schwierigkeiten bei der Penicillinbehandlung erlebte, wie wir sie nach Einführung der örtlichen Sulfonamidbehandlung an der Front durchkämpfen mußten. Wir haben von vornherein die primäre Wundnaht grundsätzlich, trotz Sulfonamidanwendung, verboten, und wie wir jetzt sehen, hat diese kritische Ein-

stellung gegenüber der Fröhnaht unter Penicillinbehandlung sich durchgesetzt. Es ist also unrichtig, wenn Statistiker solche Erfolgsmeldungen auch heute noch verbreiten.

In dem Bericht über die Erfahrungen in Italien wurden von Florey und Garrod 23 Gehirnschußwunden angeführt, unter denen nur drei Fälle starben. Das ergibt eine Mortalität von 15 Prozent gegenüber unseren durchschnittlichen Leistungen von 22 bis 26 Prozent unter Sulfonamidbehandlung. Leider aber ist über die Art der Gehirnwunden nichts Näheres ausgesagt, die Zahl viel zu klein, und deshalb ist eine genaue Beurteilung nicht möglich. Bekanntlich haben wir während dieses Krieges die operative Frühbehandlung der Gehirnschüsse und die Primärnaht der Dura gelernt und damit ausgezeichnete Erfolge gehabt, selbst wenn örtlich oder innerlich kein Sulfonamid gegen die drohende Meningitis gegeben wurde. Wie es scheint, muß die Penicillinbehandlung auch nicht ganz befriedigend gewesen sein, sonst hätte man gewiß nicht eine Kombination von Penicillin und Sulfonamiden in Pulverform für diese Zwecke empfohlen. In unseren Kriegsstatistiken ist die Sterblichkeitszahl nicht so sehr durch Infektion belastet wie durch die Folgen der Gehirnverletzungen selbst.

Endlich möchte ich die Ergebnisse bei dem Gasödem einer Kritik unterziehen. Leider konnten den Berichten nach nicht viele Fälle behandelt werden. In den Statistiken von Florey und Garrod werden im ganzen 28 Fälle genannt, mit einer Sterblichkeit von 25 Prozent. Dies wurde als wahrscheinlicher Erfolg gebucht unter Zugrundelegung einer durchschnittlichen Mortalitätszahl von 50 Prozent, wie man sie nach dem ersten Weltkrieg als gültig annahm. Ich möchte demgegenüber erwähnen, daß eine ganze Reihe erfahrener Chirurgen durch Frühdiagnose und rein chirurgisches Vorgehen doch noch in größeren Serien 10 bis 15 Prozent Mortalität an der Front erreicht haben (der Verfasser übersieht ein Material von über 500 Fällen) und daß die durchschnittliche Mortalität an Gasbrand bei uns auf 22 bis 26 Prozent gehalten werden konnte, eine Leistung, die man früher für unmöglich hielt. Darunter befanden sich in größerem Prozentsatz Fälle des braunen Gasbrandes. Man brachte das Versagen der Penicillinbehandlung bei Gasbrand damit in Zusammenhang, daß die Penicillinwirkung sich nicht sofort, sondern erst nach etwa 36 Stunden bemerkbar mache, einer Zeitspanne, während welcher der Gasbrand schon tödlich enden kann; und das ist sehr richtig. Will man also Penicillin versuchen, dann muß dies möglichst früh und in höchsten Dosen verabfolgt werden. Wir haben im übrigen mit den Sulfonamiden und auch mit dem Gasbrandserum, das man so sehr empfahl, genau dieselben bitteren Enttäuschungen erlebt.

Erfahrene anglo-amerikanische Chirurgen haben schließlich auch zusammenfassend bei ruhiger Beurteilung der Ergebnisse sich dahin-

gehend geäußert, daß man zwar mit Penicillin bei den Kriegswunden sicherlich allerhand Gutes erreichen könne, aber die Grundsätze der klassischen operativen offenen Wundversorgung durch Einführung der Penicillintherapie in keiner Weise umgestoßen würden oder ganz überflüssig geworden seien. Es ist ja auch wirklich sehr schwer zu entscheiden, ob im Einzelfall das Penicillin oder gar die besondere Sorgfalt des Chirurgen, der doch einen Erfolg haben will, die entscheidende Besserung verursacht hat. Diese skeptischen Bemerkungen erscheinen mir notwendig, um vor übertriebenen Hoffnungen zu warnen und kritiklos alles zu glauben, was an märchenhaften Erfolgen berichtet wird. Bevor wir in Deutschland nicht die genauen Unterlagen besitzen (ausführliche Krankengeschichten) und besonders über eigene Erfahrungen in ausreichendem Maße verfügen, ist es notwendig, mit einem endgültigen Urteil recht vorsichtig zu sein. Daß das Penicillin bis jetzt Außerordentliches geleistet hat und daß wir es haben müssen, steht dabei natürlich außer jedem Zweifel.

Die Erfolge verteilen sich auf die verschiedenen Gebiete der Medizin.

Über den Indikationsbereich und die Kontraindikation ist von Keefer eine amtliche Mitteilung des Eidgenössischen Gesundheitsamtes 1945 erschienen, welche entweder eine direkte Übersetzung oder zumindest eine Sachbearbeitung, auf englischen Vorschriften beruhend, darstellt. Diese schöne Übersicht über die Indikationsbereiche und Kontraindikation der Penicillintherapie, die im großen und ganzen auch heute noch Bedeutung haben, möchte ich den Einzelerfahrungen je nach Spezialfach vorausschicken.

## **XVII. Indikation zur Penicillintherapie:**

Alle Staphylokokkeninfektionen mit oder ohne Bakteriämie: akute Osteomyelitis; Karbunkel, Abszesse im Bindegewebe; Thrombophlebitis des Sinus cavernus und Sinus transversus; Pneumonie, Empyem; Nierenkarbunkel; Wundinfektion.

Alle Fälle von Clostridieninfektionen: Gasbrand; malignes Ödem.

Alle hämolytischen Streptokokkeninfektionen mit Bakteriämie und alle schweren lokalen Infektionen: Entzündungen und Phlegmonen des Bindegewebes; Mastoiditis mit intrakran. Komplikationen, wie Meningitis, Sinusthrombose usw.; Pneumonie, Empyem; Puerperalsepsis; Peritonitis.

Alle anaeroben Streptokokkeninfektionen: Puerperalsepsis.

Alle Pneumokokkeninfektionen von Meningen, Pleura, Endocard, alle sulfonamidresistenten Pneumokokkenpneumonien.

Alle Gonokokkeninfektionen mit den Komplikationen: Arthritis, Ophthalmie, Endocarditis, Epididymitis, ebenso alle Fälle von sulfonamidresistenter Gonorrhöe.



Penicillin ist aber auch wirksam bei folgenden Krankheiten, obgleich seine Wirkung noch nicht definitiv abgeklärt ist: 1. Syphilis, 2. Actinomyose, 3. Endocarditis bei Bakteriämie.

#### **Therapeutischer Wert umstritten:**

Penicillin ist von fraglichem Wert bei Mischinfektionen des Peritoneums und der Leber, in welchen gramnegative Formen vorherrschen, d. h. 1. Appendicitis perforativa, 2. Leberabszesse, 3. Infektionen der Harnwege. 4. Fraglich ist der therapeutische Wert auch bei der Rattenbißkrankheit (Sodoku) wegen des Vorhandenseins des Streptobazillus Moniliformis.

#### **Kontraindikationen:**

Kontraindikation von Penicillin ist, da es nicht wirkt, in folgenden Fällen vorhanden: 1. alle Infektionen mit gramnegativen Bazillen: Typhus, Paratyphus, Dysenterie, B. Coli, B. influenza, B. Proteus, B. pyocyaneus, Maltafieber (Br. melitensis), Tularämie, B. Friedländer; 2. Tuberkulose; 3. Toxoplasmose, Histoplasmose, Polyarthritus rheum. acuta, diff. Lupus-Erythematodes, infektiöse Mononukleose, Pemphigus, Hodgkinsche Krankheit, akute und chronische Leukämie, Colitis ulcerosa, Coccidiomycosis, Malaria, Poliomyelitis, Blastomycosis, nicht-spezifische Iridocyclitis, Moniliase, Virusinfektionen, Krebs.

### **XVIII. Erfahrung nach Fachgebieten:**

In kürzester tabellarischer Form lassen wir die speziellen Ergebnisse der Penicillintherapie, geordnet nach den medizinischen Fachgebieten, beginnend mit meinem eigenen Fach, der Chirurgie, folgen:

#### **A. Chirurgie**

Die Penicillinbehandlung hat sich im Rahmen der Chirurgie in mannigfaltiger Weise ausgewirkt. Neueren Meldungen entsprechend scheint man nicht nur auf eine prophylaktische örtliche Behandlung, sondern auch auf eine prophylaktische Allgemeinbehandlung, die vor dem operativen Eingriff beginnt, großen Wert zu legen. Man wünscht das Angehen einer Infektion zu verhindern, bei Mischinfektionen wenigstens die penicillinempfindlichen Erreger zu vernichten, infektiöse Wundkomplikationen zu verhindern und die Entstehung einer Allgemeininfektion zu vermeiden. Zweifellos ist das Penicillin unter allen bis jetzt bekanntgewordenen Mitteln das wirksamste, ohne daß wir eine Gewebsschädigung befürchten müssen. Aber die notwendige Wundversorgung bleibt von einer zusätzlichen Penicillinbehandlung unberührt. Sie schafft in vielen Fällen erst die Voraussetzung dafür, daß wirksame Lösungen oder Puder auch wirklich die Wundtiefen erreichen können, um dort ihre segensreichen Wundwirkungen zu entfalten.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillin-dosis u. Behandlungsergebn.
kleine lokale Infekte sowie zur Op.-Vorbereitung	große Serien	(Kriegs- und Friedenserfahrungen) prophylaktische Gaben verschiedener Dosierung wertvoll
kleine Verletzungen	desgleichen	nach operativ. Wundversorgung Lokalbehandlung mit Lösungen 1000 OE/ccm oder Penicillinpulver zu 500—1000 OE/g oder Penicillin-Salben zu 400 OE/g oder Penicillin-Sulfonamid-Pulvergemische bis zu 500 OE pro g. Gute Erfolge. Bei günstigen Wundverhältnissen Primärnaht gestattet, sonst offene Wundbehandlung mit zweimal tägl. Puderung
Handinfektionen, Paronychia	26 Fälle, 26 Kontrollen (Florey und Williams)	Penicillin-Ca-Puder 100 OE/mg nach der Inzision, später Penicillin-Salbe 150—250 OE/g, tägl. Verbandwechsel bis zur Trocknung. Danach Verkürzung der Heilungszeit um 50% gegenüber Kontrollen mit Eudol- und Paraffinbehandlung
tiefe Handinfektionen (Weichteile u. Knochen)	27 Fälle gegenüber 28 Kontrollen	seitliche Inzision, dann Penicillin-Pulver 300—500 OE/g, später Salben. Gute Erfolge, frühzeitiges Verschwinden der Schmerzen und der Eiterung. Heilzeit verkürzt
einfache Zellgewebsentzündung der Glieder	einzelne Fälle	desgl. gute Erfolge. Arbeitsunfähigkeit von 100 Tagen auf 54 Durchschnittswert verringert
lokale Abszesse des Handbereiches	dto.	keine Verkürzung der Heilzeit
septische Fälle v. Handinfektionen nach Verletzungen	dto.	Auffallend gute Erfolge. Behandlung wie oben, fehlende Sequesterbildung. Erhaltung der Funktion
Panaritium tendinos. Panaritium articul. Panaritium ossale	} —	Es fehlen genauere Angaben
tiefe verschmutzte Unfallwunden	vgl. kriegschirurgische Erfahrungen	nach operativ. Wundversorgung Penicillin-Pulver oder dreimal tägl. Lösungen 750 OE/ccm, bei offener Wundbehandlung sofort nach Situationsnaht Instillieren durch ein Drain
schwere Unfallwunden	desgleichen	nach operativer Wundversorgung örtliche Penicillin-Behandlung in der üblichen Weise, dazu 5—10 Tage sechsmal tägl. 15 000 OE und mehr, später drei- bis viermal täglich dieselbe Dosis im.
Superinfektionen bei Tuberkulose und Carcinom	Einzelfälle	örtliche Penicillin-Behandlung mit Puder oder Lösungen verschiedener Konzentration, gute Erfolge. Die septicämischen Erreger verschwinden häufig völlig
Eiterung durch gram-negative Erreger	desgleichen	kein Erfolg

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
komplizierte Frakturen	62 Fälle, 58 zu frühem Termin geheilt	erst operative Wundversorgung mit örtl. Penicillin-Behandlung, dann 5 bis 10 Tage Allgemeinbehandlung, tägl. 100 000 OE im. in verteilten Dosen oder iv. Tropfinfusion in Na-Cl Glukoselösung bis zu 100 000 OE und mehr. Dazu Tetanusserum, evtl. Gasbrandserum, gute Resultate.
Gelenkempyeme durch P.-empfindliche Erreger	zahlreiche Fälle	gute Erfolge durch örtl. Behandlung, Aspiration des Gelenkergusses oder Eiters und Instillieren von Penicillin-Lösungen mindestens 500 OE/ccm. Notwendigenfalls Kombination und Allgemeinbehandlung
Noma	Einzelfälle	angeblich Erfolg
Hautmilzbrand	desgleichen	Erfolge fraglich (Versuch anzuraten)
Erysipel	—	keine Nachrichten (auffallend)
Erysipeloid	desgleichen	keine Nachrichten (es fehlen auch die Untersuchungen an Rotlaufbazillen)
Wunddiphtherie	desgleichen	keine sicheren Nachrichten (Behandlungsversuch angezeigt)
infizierte Verbrennungen 2. und 3. Grades	größere Serien	Behandlung mit Penicillin-Umschlägen 1000 OE/ccm 7—10 Tage lang oder mit Rohfiltraten, evtl. kombiniert mit Allgemeinbehandlung. Sehr gute Erfolge
Gesichtswunden		primäre Naht nach örtl. Penicillin-Behandlung mit Lösungen oder Puder ist möglich (wird auch ohne Penicillin-Behandlung gefordert)
Staphylokokkenphlegmone des Gesichtes	Einzelfall	angeblicher Erfolg
Hauttransplantationen n. Reverdin oder Thiersch, sowie Gewebs- und Knochentransplantationen jeder anderen Art	größere Reihen	prophylaktische Verwendung von Penicillin-Lösungen bis 1:1000 örtlich, während Implantationen. Vor der Vereinigung der Hauttransplantate Benetzung der Oberflächen. Sehr gute Erfolge
Kopfwunden, Gehirn-, Rückenmarkverletzungen	größere Statistiken, 125 Fälle	lumbal 4—8000 OE tägl., evtl. kombiniert mit im. Allg.-Behandlung tägl. 100 000 OE in verteilten Dosen, ferner örtl. Penicillin - Sulfonamid - Gemisch 500 OE/g, sehr gute Erfolge. Cave hohe Penicillin-Konzentration am Gehirn!
Gehirnabszeß		fraglicher Erfolg
akute Osteomyelitis, hämatogen, meist durch Staph.	zahlreiche Einzelmitteilg. und große Erfolgsserien	Penicillin-Behandlung wird als sehr aussichtsreich angegeben, flache Knochen sprechen besser als Röhrenknochen an. Vor und nach der operativen Versorgung zweimal tägl. 25- bis 50 000 OE. Total 400 000 OE, in schweren Fällen bis zu 200 000 OE/Tag im. in verteilten Dosen bis zu 2 000 000 OE gesamt

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillinosis u. Behandlungsergebn.
chron. Osteomyelitis	zahlr. Versuche	spricht schlecht an. Nach Totalentfernung des kranken Knochengewebes kann örtlich wie allgemein Penicillin-Behandlung versucht werden
Gasbrand	33 Fälle Welch-Fränkel mit 12 Todesfällen	Wirkung ungewiß; Mortalität 36%, trotz höchster Dosierung bis zu 400 000 OE/tägl. im. und iv. Dauertropfinfusion
lokale Gangrän, anaerobe Phlegmone	Einzelfälle	10—14 Tage im. Behandlung mit höchsten Dosen, nach ausgiebiger Spaltung und Entfernung aller nekrotischen Teile
Tetanus (ausgebrochen)	2 Fälle	angeblich mit hoher Dosierung gerettet, im. 20 000 OE, sechsmal am Tag oder Dauertropfinfusion. Gesamtdosis bis zu 400 000 OE und mehr (zweifelhaft!)
Wundgangrän durch hämolyt. Streptok.	Einzelfall	5 Tage 100 000 OE im. Tropfeinlauf geheilt
septische Sinusthrombose (Sinus cavernosus)	Einzelfälle	hohe Dosierung 100 000 OE im. in verschiedenen Dosen und mehr. Heilungen sind vorgekommen
traumatische Meningitis	Kriegserfahrungen	intralumbale oder intracysternale Behandlung, 4000—8000 OE i. Lösung, zweimal tägl. evtl. in Kombination mit Allgemeinbehandlung. Ungewisse Erfolge. Sulfonamidtherapie scheint überlegen zu sein
Pleuraempyem (Staph., Streptok., Pneumokokken)	unter 64 Verletzungen kein Todesfall, bei 40 Kontrollen 6 Todesfälle	intrapleural tägl. 10—40 000 OE in Lösungen zu 1000 OE/ccm nach vorsichtiger Spülung, insges. bis 300 000 OE Tagesdosis, wahrscheinlich besser als Sulfonamidbehandlung. Drainage erforderlich!
Pleuramischinfektion	Kriegserfahrungen	desgleichen 10—40 000 OE tägl. 2—9 Tage danach oft steril befunden. Rezidive nach 15—20 Tagen auftretend. Durch zweite Kur offenbar guter Erfolg möglich
Pleuraempyeme durch Enterokokken	Einzelfall	keine Heilung
Hämatothorax	Kriegserfahrungen	fraglicher Wert der Prophylaxe gegen Sekundärinfektion
Bronchiektasie	kleinere Serien	nach partieller und totaler Resektion vor und nach der Lobektomie 150 000 OE tägl. Neuerdings intratracheale Injektionen zur Vorbereitung der Lobektomie
Allgemeininfektionen mit u. ohne Metastasen durch septicämische, P.-empfindliche Erreger, besonders Streptok., Staph. Mamma-Abszeß	große Serien (U. S. Nat. Research Council, s. bei Keefer u. Mitarbeitern u. a.) kleinere Serien	höchste im. und iv. Dosierung mit Gesamtdosen von 2,5 Mill. OE sind statt- haft, zum Teil sichere Heilungen, gute Erfolge, aber auch Mißerfolge. Noch keine endgültige Beurteilung möglich Injektionen mit 2000 OE/ccm wurden versucht, kein sicherer Erfolg. Besser scheint örtliche Behandlung nach chirurgischem Vorgehen

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
akut. perfor. Appendicitis mit Frühexsudation d. Streptok., Staph., gram-neg. Diplok.	einzelne Versuche	28 Stunden je 200 000 OE instillieren durch Drain, angebliche Heilungen, keine endgültige Beurteilung möglich
Pneumokokkenperitonitis	desgleichen	Versuche mit höchster lokaler und allgemeiner Dosierung erscheinen angezeigt, aber wenige Erfolgsaussichten
Staph., Streptok., Peritonitis	desgleichen	bisher keine Erfolge mitgeteilt
Subphrenischer Abszeß durch Streptok. virid.	Einzelfall	angeblich guter Erfolg der örtlichen Penicillin-Behandlung
Paranephritischer Abszeß	desgleichen	keine Erfolge
Aktinomykose	desgleichen	bis jetzt keine sicheren Erfolge
Amöbenabszeß der Leber mit Streptok.-Infektion	desgleichen	Injektionsbehandlung zwei Wochen mit 830 000 OE angeblich Heilung

## B. Innere Medizin

Auf dem Gebiet der inneren Medizin sind sehr wertvolle Erfolge mit Penicillin berichtet worden, aber auch manche Enttäuschungen mußten hingenommen werden. Andere Applikationsarten als in der Chirurgie sind nicht verwendet worden. Im großen und ganzen scheinen die Erfolge der Penicillintherapie bei der Meningitis sowohl als auch bei der Pneumonie nicht ganz den Hoffnungen zu entsprechen und nicht an die Erfolge der Sulfonamidtherapie heranzureichen. Daher sollte bei diesen Fällen zuerst die Sulfonamidtherapie versucht werden, dann muß man zur Penicillintherapie übergehen, falls man nicht von vornherein Kombinationen versuchen will. Auf eine Zusammenstellung von Löffler und Hegelin in der Schweizer medizinischen Wochenschrift 1945 sei hingewiesen.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Pneumokokkenpneumonie (wahrscheinlich überwiegend I und II)	große Serien	schöner Erfolg, aber anscheinend nicht an die Leistung der Sulfonamide herankommend. Vorzug der letzteren: orale Therapie. Behandlung alle drei Stunden 20 000 OE im. oder iv.
Mucosus-Pneumonie	—	keine Mitteilung
Bronchopneumonie mit serolog. Typen 4—30	große Serien	wahrscheinlich mäßige Erfolge, keine sicheren Nachrichten, vereinzelt gute Erfolge wurden berichtet
Strept.-Pneumonie Staph.-Pneumonie	zahlreiche Angaben	vereinzelt gute Erfolge. Behandlung dreimal stündlich 20 000 OE oder Dauertropfinfusion, Gesamtdosen zwischen 750 000 OE und 1,5 Millionen OE schwankend
Keuchhusten-Pneumonie	Einzelfall	angeblich geheilt

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Lungenabszeß durch verschiedene Erreger	Einzelfälle	Versuche einer Allgemeinbehandlung mit hoher Dosierung ist angezeigt. Mitteilungen bisher ungenügend. Direkte Injektionsbehandlung wurde versucht, angeblich mit Erfolg
Pericarditis durch Pneumokokken	Einzelfall	intrapericardiale Behandlung 2—6000 OE steril, zusätzliche Allgemeinbehandlung, angebliche Heilung
Allgemeininfektion	große Serien	siehe unter Chirurgie Behandlung mit höchsten Dosen, vor allen Dingen bei Staphylokokken-Sepsis mit und ohne Metastasen scheint am erfolgreichsten. Größere Erfolgsserien sind vorhanden
Pleuraempyem	große Serien	siehe unter Chirurgie
Meningitis durch Pneumokokken	zahlreiche Mitteilungen	intralumbal bzw. intracysternale Injektion notwendig, tägl. 10—20 000 OE fl., dazu alle drei Stunden nötigenfalls 10 000 OE im. und Kombination mit Sulfonamidbehandlung wird empfohlen. Gute Resultate sind gemeldet
Meningitis durch Meningokokken	größere Serien, 65 Fälle mit 64 Heilungen	Komplikationen bleiben unbeeinflusst. Dosierung wie oben
Meningitis durch Streptokok. und Gonokokken	Einzelfälle	Behandlung intralumbal aussichtsreich, aber nicht ganz harmlos. Eine Opticus-Atrophie wurde gemeldet
Staph. Infektion bei Diabetes	Einzelfälle	sehr günstig beeinflusst. Allgemeinbehandlung mit hohen Dosen
Streptok.-Nephritis	desgleichen	Penicillin wird empfohlen. Nähere Angaben fehlen
Gastrointestinale Infekte der Säuglinge	desgleichen	angeblich einige Erfolge beobachtet (Behandlung per os wurde versucht)
Endocarditis akuta und lenta viridans und andere Erreger)	zahlr. Versuche	Verschwinden der Bakterien, solange Penicillin zugeführt wird, dann Rezidive. Sehr lange Behandlungsdauer mit höchster Dosierung tägl. bis zu 200 000 OE erforderlich. Bei akuter Endocarditis durch P.-empfindliche Erreger angeblich gute Erfolge. Bei chronischer Endocarditis besonders der Endocarditis lenta durch Strept. viridans mäßige Erfolge
akute Polyarthrit	Einzelfälle	m. W. keine Erfolge
Brucellosen, Malaria Tularämie	desgleichen	keine Erfolge
Weilscher Ikterus	6 Fälle	einige Erfolge. Hohe Dosierung scheint notwendig
Tuberkulose		keine Erfolge
Konfluierende Pocken	1 Fall	angeblich Besserung

### C. Geburtshilfe und Gynäkologie

Merkwürdigerweise wird auf diesem Gebiet noch wenig berichtet, trotzdem mit Penicillinbehandlung gerade hier sehr wichtige und schöne Erfolge erzielt werden können. Die beifolgende kleine Tabelle gibt über den bisherigen Verwendungsbereich, soweit wir Kenntnis haben, Auskunft.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Sepsis post partum et abortum	einzelne Mitteilungen	gute Erfolge durch hohe Dosierung im. tägl. 100—120 000 OE tagelang bis zur Gesamtdosis von 1 Million und mehr OE oder Dauertropfinfusion. Penicillin in Na-Cl-Glukose-Lösung über mehrere Tage, Gesamtdosis 1—2 Millionen OE
Puerperalsepsis durch Streptoc. haemolytic.	desgleichen	bei sulfonamidresistenten Stämmen sind Heilungen des öfteren beobachtet worden. Behandlung wie oben
Staphylokokken-Sepsis	desgleichen	Erfolge
Pelvoperitonitis	desgleichen	offenbar bisher keine Erfolge
Mamma-Abszeß während der Schwangerschaft d. Staph. aureus	kleine Serien	lokale Behandlung durch Punktion, Aspiration, Nachfüllen von 1—10 ccm einer Lösung 2000 OE/ccm, alle zwei Tage, ergaben nach kurzer Zeit manchmal Sterilisierung des Eiters. Inzision und Drainage waren nur in einem Teil der Fälle erforderlich

Gonorrhöe siehe unter Venerologie

### D. Dermatologie

Auf dem Gebiet der Dermatologie und Venerologie hat die Penicillinbehandlung noch größere Erfolge gebracht als die Einführung der Sulfonamide. Glücklicherweise erwiesen sich die an Häufigkeit zunehmenden sulfonamidresistenten Stämme der Gonokokken als penicillinempfindlich, so daß man bei der Kostbarkeit des Materials sich im großen und ganzen auf die Penicillinbehandlung der sulfonamidresistenten Gonorrhöe beschränkt hat. Auch penicillinresistente Gonorrhöefälle soll es geben, doch ist der Prozentsatz offenbar sehr niedrig, so daß mit den heute verfügbaren chemotherapeutischen Mitteln die Gonorrhöe mit sehr hoher Sicherheit geheilt werden kann. Dabei grenzen die Penicillinerfolge an das Unwahrscheinliche, denn es gelang, durch Depotbehandlung mit einer einzigen Injektion von 40 000 bis 60 000 OE in ganzen Serien von Fällen endgültige Heilungen zu erzielen. Die Gonorrhöe wird förmlich kupiert, und zwar in einer Behandlungsdauer von 8—10 Stunden. Dies geschah sehr oft, aber nicht immer; auch Rezidive kamen vor. Indessen hatte man bei Wiederholung der Kur Erfolg.

Die Behandlungserfolge der Lues sind vorerst noch mit Skepsis aufzunehmen. Zwar scheint es richtig zu sein, daß man gegen die relativ resistente *Spirochaeta pallida* mit hohen Dosen schöne Erfolge erzielen kann und die Erreger rasch aus dem Blut verschwinden, aber die Beobachtungszeiten sind längst nicht ausreichend, um zu wissen, was später aus diesen Fällen wird. Auch die Salvarsantherapie führte ja zu manchen herben Enttäuschungen.

Der Erreger der dritten Geschlechtskrankheit, der Unna Ducreysche Bazillus, erwies sich als penicillinempfindlich, doch liegen keine größeren Erfolgsszahlen vor. Die Erfolge der Penicillintherapie bei den verschiedenen Hauterkrankungen infektiösen Charakters entsprechen denjenigen der kleinen Chirurgie.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Sycosis barbae	Serien	große Erfolgszahlen sind bekannt. Penicillinsalbe 200—500 OE/g oder Penicillinrohfiltrate oder Lösungen von 100—500 OE/ccm zeigten gute Erfolge.
Impetigo durch Streptok. und Staph. infiz. Ekzeme mit Pustelbildung.	desgleichen	desgleichen gute Erfolge bei gleicher Behandlungsart
andere Impetigoarten	Einzelfälle	Lokalbehandlung durch Spray mit Penicillin-Rohfiltraten von 4—10 OE/ccm, ein- bis zweimal tägl. Angeblich gute Erfolge
hartnäckige Furunkulose	Einzelfälle	Allgemeinbehandlung wird empfohlen. Die Ergebnisse sollen günstige sein. Evtl. Kombination mit örtlicher Behandlung
Furunkel	desgleichen	örtliche Injektion 0,1 ccm einer Lösung 1000 OE wurde versucht. Mehr ist schmerzhaft. Zweifelhafter Erfolg und zweifelhaftes Verfahren
Akne	Einzelfälle	angeblich vereinzelte Erfolge
kleine Hautinfektionen, infizierte Rhagaden und Hauttransplantate	Serien	Behandlung mit Penicillinlösungen, siehe oben, sehr günstige Resultate
Dermatitis seborrh.	Einzelfälle	Resultate völlig negativ
Psoriasis	desgleichen	dto.
Herpes labialis	desgleichen	dto.
Pamphigus vulgaris	desgleichen	dto.
Framboesie durch Spir. pertenuis	desgleichen	Kombination von Lokal- und Allgemeinbehandlung sind beschrieben



Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Tropengeschwüre durch Bazillenarten und Spir. fusiforme	desgleichen	dto, angebliche Erfolge
Gonorrhöe	große Statistiken von über 1000 sulfonamidresistenten Fällen sind vorhanden, z. B. Robinson 1000 Fälle mit 947 Heilungen in einer Kur. Statistik Sternberg, Turner 1686 Fälle Go.	Vernichtende Wirkung durch Penicillinbehandlung stündl. 10 000 OE oder 3- bis 5mal 20 000 OE im., total 150 000 bis 300 000, für resistente 2. oder 3. Kur, oder alle zwei Stunden fünfmal 30 000 OE im. oder tief sc. in Öl, Bienenwachs, Emulsion. Einmaliges Depot von 40 000 OE im. in vielen Fällen ausreichend, Gesamtdosis von 100—200 000 OE wird aber zur Vermeidung von Rezidiven bevorzugt. (4 × 50 000 OE im.) Durchschnittlich nach 12 bis 24 Stunden Verschwinden der Gonokokken aus dem Abstrich. Einige Tage schleimiger Ausfluß. Neuerdings Behandlung per os im Versuch (5—600 000 OE)
Go-Komplikationen: Prostatitis Arthritis	große Serien	gleichartige Behandlung, angeblich mit gutem Erfolg und bei jedem Alter
Vulvovaginitis-Go	Serien	total 40 000 OE gute Erfolge. Bei Penicillinversagern wird Kombination mit Fieber und Sulfonamiden empfohlen. Wegen Rezidivgefahr ist längere Nachkontrolle und Provokation erwünscht. Cave: Verschleierung gleichzeitigerluetischer Infektion!
Lues	große Sammelstatistik von Moor 1418 Fälle	sicher manche guten Erfolge. Angeblich günstig bei prim. seroneg. und pos. Lues, ferner bei sekund. Lues mit oder ohne Komplikationen. Sehr hohe Dosierung ist erforderlich. Alle vier Stunden 20 000 OE im. Gesamtdosen 1—2 Millionen OE und mehr. Verschwinden der Spiroch. aus dem Blut. Abheilen von Ulcera, Negativwerden der Seroreaktion
Frühsyphilis gravid. und kongen. Infektion	Einzelfälle	gute Wirkung bei energischer Behandlung. Rückfälle und Versager wurden trotz höchster Dosierung von 2,4 Millionen OE beobachtet. Herxheimersches Phänomen der Herdreaktion wurde nach der ersten Injektion beobachtet, dazu Fieber. Schicksal der Spätfälle unbekannt
Spätlues, tert. Lues	desgleichen	offenbar unbeeinflussbar. Gleichzeitige Verwendung von Wismut und Arsen schaden nicht, sind in manchen Fällen notwendig
weicher Schanker	Einzelfall	angeblich mit Erfolg behandelt, örtliche Behandlung in Kombination mit Allgemeinbehandlung
Lymphogranuloma inguinale	Einzelfall	angeblich beeinflussbar

## E. Oto-Rhino-Laryngologie

Die Erfahrungen auf dem Gebiet der Hals-, Nasen-, Ohrenerkrankungen sind bis jetzt nicht sehr groß. Die erzielten Erfolge entsprechen etwa dem zu erwartenden Aktionsradius des Penicillins auf die verschiedenen Keimarten, welche im Nasen-Rachen-Raum und im Gebiet des Ohres vorkommen.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
Otitis media	Serien	akute Fälle: teilweise Erfolge. Bei chron. Fällen zweifelhafte Erfolge. Verwendet wurden: 5—10 Tage im. oder iv. Tagesdosen von 100 000 OE, Gesamtdosen bis zu 1 Million OE
Mucosus otitis		wahrscheinlich keine Erfolge
Mastoiditis acuta	Serien	mehrfache gute Erfolge gemeldet. Behandlung wie bei Otitis media.
Labyrinthitis acuta durch haemol. Staph. aureus	Einzelfall	durch iv. Tropfinfusion günstig beeinflusst. Es wird aber hervorgehoben, daß der richtige Termin zum chirurgischen Eingriff nicht versäumt werden dürfe
Infektionen der Nasen- nebenhöhlen und Neben- erscheinungen	desgleichen	örtliche Penicillinbehandlung durch Spülungen mit Lösungen 250 OE/ccm, angeblich mit günstigen Erfolgen angewendet. Desgleichen neuerdings Spraybehandlung
chron. Sinusitis	desgleichen	einige Besserungen wurden gemeldet.
Peritonsillarabszeß	Serien	die Spaltung wird kombiniert mit Penicillin-Allgemeinbehandlung durchgeführt. Auf die erstere kann keineswegs verzichtet werden
Orbitalphlegmone Osteomyelitis der Ge- sichtsknochen	Einzelfälle	örtliche Behandlung nach operativem Eingriff mit dem Ziel, alles nekrotische Gewebe zu entfernen. Bei schweren Fällen Kombination mit Allgemeinbehandlung. Je nach Fall steigende Dosierung. Bei frischen Operationswunden, z. B. nach Mastoidektomie, lokale Behandlung angeblich günstiger
Otitis externa chron.	Einzelfälle	wechselnde Erfolge. Behandlungen mit Spülungen von Penicillinlösungen 250—500 OE/ccm

## F. Ophthalmologie

Auf dem Gebiet der Ophthalmologie hat sich die Penicillinbehandlung vielfach als sehr erfolgreich erwiesen, und zwar teilweise mit Lösungen bis zu 500 OE/ccm, teilweise mit Salben, die Lanettewachs oder Vaseline enthielten bis zu 100 OE/g und mehr. Dabei sind mehrfach lokale Reizerscheinungen beobachtet worden. Es hat sich heraus-

gestellt, daß nach einer solchen Applikation das Penicillin durch die Cornea in das Auge diffundiert. Höchste Konzentrationen in der vorderen Kammer erreicht man nach iontophoretischer Anwendung solcher Lösungen im Kaninchenversuch. Die tieferen Teile des Auges werden offenbar nicht erreicht und sind deshalb einer Therapie schwer zugänglich.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Penicillindosis u. Behandlungsergebn.
ak. u. chron. Blepharitis ak. infek. Conjunctivitis infiz. Ulcus corneae Dacryocystitis recidiv. Hordeola kl. Verletzungen sowie frische Operationswunden, Verbrennungen Chalazion	Serien	gute Erfolge durch örtliche Lokalbehandlung mit Penicillin, zumeist wurden Lösungen von 500—1000 OE/ccm verwendet. Später ging man auf Salben mit Penicillingehalt über
eitrige Augenerkrankungen am Kind	Serien	vereinzelte Erfolge durch rektale und örtliche Applikationen von Penicillinlösungen
Ophthalmia neonatorum durch Gonokokk., Staph., dipht. Stäbchen	größere Serie von 47 Fällen	gute Erfolge mit 500—2500 OE/ccm Lösungen, oder im. 60—330 000 OE Gesamtdosis

Die angeführten Zusammenstellungen basieren auf den uns bis jetzt zugänglichen Literaturquellen, und zwar Originalen und Referaten. Sie sind nicht vollständig. Über die Erfahrungen der Jahre 1945/46 liegen erst sehr wenige Nachrichten vor. Auch sind die drei bisher bekanntgewordenen Monographien über das Penicillin und ähnliche antibiotische Körper sowie über die Penicillintherapie von Colmers, Herrell und Levaditi leider noch nicht in unserer Hand. Wir hoffen, daß diese Zusammenstellungen bald wesentlich ergänzt werden können.

Das bisher vollständigste Literaturverzeichnis weisen die Arbeiten von Wettstein auf.

## Literaturverzeichnis

- Abraham: Lancet 241, 177 (1941)  
 Abraham und Chain: Brit. J. exp. Path. 23, 103 (1942)  
 Nature 146/837, 28/12 (1940)  
 Nature 149, 328 (1942)
- Abraham, Baker, Chain,  
 Florey, Holiday, Robinson: Nature 149, 356 (1942)  
 Abraham, Chain, Fletsher,  
 Florey, Gardner, Heatley,  
 Jennings: Lancet 177, 16/8. (1941)  
 Abraham, Chain, Baker, Ro-  
 binson: Nature 151, 107 (1943)  
 Adam, Duguid, Challinor: Lancet 247, 336 (1944)  
 Alston: Brit. med. J. 1944, I, 654  
 Augustine, Weimann, Heli-  
 ster: Science 29, 19 (1944)  
 Bär: Pharmazie Jg. 1, H. 2 (1946)  
 Barraquer Moner: Clin. Labor. 47 (29), 341 (1944)  
 Barron, Mansfield: Brit. med. J. 1944, I, 21  
 Bennett, Parkes: Lancet 246, 305 (1944)  
 Bericht: Lancet 250, H. 63, 98 (1946)  
 Science 102, 627 (1945)  
 Nature (London) 156, 766 (1945)  
 Lancet 247, 142, 497 (1944)  
 1943 (Notatin) J. biol. Chem. 148, 459 (1943)
- Bigger: Surg. Gynec. Obstr. 80, Nr. 3 (1944)  
 Birkinshaw und Raistrick: Lancet 2, 125 (1943)  
 Bloomfield, Kirby Arm-  
 strong: Am. med. J. Ass. Bull. 129, Nr. 5 (1945)  
 Bodenbaum: Brit. med. J. 1944, II, 178  
 Bunn, McDermott, Hadley,  
 Carter: Brit. med. J. 1944, II, 171  
 Burns und Gunn: Brit. med. J. 1944, II  
 Buttler, Kenneth, Perry,  
 Valentine: Nature 150, 633 (1942)  
 Buttler, Perry, Valentine: Med. Res. Council. Bull. War Med. 4, 257 (1944)  
 Catch, Cook, Heilbron, Brit. med. Bull. 2, 8 (1944)  
 Chain: Brit. med. Bull. 5 (1942)  
 Lancet 24, 226 (1940)
- Chain und Florey: Lancet 2, 24/8, 226 (1940)  
 Chain, Florey, Gardner, J. Path. Bact. 55, 441 (1943)  
 Heatley u. a.: Lancet 605, 15/5 (1943)  
 Challinor, MacNaughtan: Dtsch. Gesundheitswesen 7, 167 (1946)  
 Clark, Cokbrok, Gibson, Biochem. J. 26, 1907 (1932)  
 Thomson, Foster: Chem. E. News 22, 582, 588 (1944)  
 Clauberg: Science 1944, 247  
 Clutterbuck, Lovel und Lancet 1, 558 (1942)  
 Raistrick: New engl. J. Med. 233, Nr. 17/25 (1945)  
 Coghill: Brit. med. J. 1945, 897  
 Cornman: Zbl. Bakt. (Origin.) I, 97, 118 (1926)  
 Craddock: J. exp. Med. 70, 1, 11 (1939)  
 Donald, Anderson und J. exp. Med. 70, 249 (1939)  
 Jewell: Nature 151, 251 (1943)  
 Dolphin und Cruickshank: Zbl. Bakt. (Origin.) I, 29, 541 (1901)  
 Dresel: Chem. Ind. 54, 501 (1944)  
 Dubos: Z. Hyg. 1899  
 Dubos und Cattaneo: J. am. med. Assoc. 1945  
 Duffin und Smith:  
 Eijkmann:  
 Elder:  
 Emmerich und Loew:  
 Fauley, Duggan, Stormont  
 und Pfeiffer:

- Fleming:  
 Proc. Soc. Med. 34, 342 (1941)  
 Brit. med. Bull. 2, 1 (1944)  
 Brit. med. Bull. 2, 59 (1944)  
 Nature (London) 153, 40 (1944)  
 Brit. med. J. 1944, II, 169  
 Brit. med. J. 1944, II, 389  
 Brit. J. exp. Path. 10, 226 (1929)  
 J. Path. Bact. 35, 831 (1932)  
 Lancet 20/II, 732 (1942)  
 Lancet 434, 9/10 (1943)  
 Brit. J. exp. Path. 11, 127 (1930)  
 Brit. J. exp. Path. 35, 831 (1932)
- Fleming-Machan:  
 Lancet 247 (1944)
- Fleming, Young, Suchet,  
 Rowe:  
 Chem. Age 50, Nr. 1303, 509 (1944)
- Florey:  
 Lancet 1, 387 (1943)
- Florey und Florey:  
 Lancet 27, 3 (1943)  
 Brit. med. J. exp. Path. 23, 120 (1942)
- Florey und Jennings:  
 Lancet 1946, I, 46
- Florey, Jennings,  
 Gilliver, Sanders:  
 Lancet 246, 12 (1944)
- Florey und Williams:  
 J. Biol. Chem. 144, 289 (1942)
- Forster:  
 J. Biol. Chem. a) 148, 723 (1943)
- Foster und Woodruff:  
 b) 46, 157 (1943)
- Foulis:  
 Brit. med. J. 1946, I, 910
- Freudenreich:  
 Ann. Micrograph. 1889
- Fukuhara:  
 Arch. Hyg. 71, 387 (1909)
- Galloway-Hobson:  
 Nature 153, 170 (1944)
- Gardner:  
 Nature 146/837, 28/12 (1940)
- Garrod:  
 Brit. med. J. 1943, II, 155  
 Brit. med. J. 1944, II, 528  
 Med. Res. Counc. Bull. War Med. 4, 319 (1944)  
 Brit. med. Bull. 2, 2 (1944)
- Gordon und Zimmermann:  
 Brit. med. J. 1945, II, 000
- Gundel:  
 Zbl. Bakt. (Origin.) I, 116, 81 (1906)
- Gundel und Wagner:  
 Zbl. Immun. 69, 63 (1930)
- Hallauer:  
 Schweiz. med. Wschr. 74, 64 (1944)
- Heatley:  
 Biochem. J. 38, 61 (1944)
- Herrell:  
 Proc. St. med. Majo-Clinic 1943, 1865
- Herrell, Cook, Thompson:  
 Am. J. med. Ann. 122, 289 (1943)
- Herrell und Heilmann:  
 Am. J. med. Sci. 205, 157 (1943)  
 Am. J. med. Sci. 206, 221 (1943)  
 Proc. St. Majo-Clinic 17, 321 (1942)  
 Arch. Hyg. 107, 337 (1932)  
 Zbl. Immun. 83, 499 (1934)  
 Z. Naturforschung 1, H. 3 (1946)
- Hettche:  
 Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 50, 277 (1942)
- Heusner:  
 Lancet 1946, I, 51
- Hobby, Moyer, Chaffae:  
 Brit. med. J. 1946, I, 909
- Howell:  
 Lancet 247, 44 (1944)
- Howell, Hughes, Rakin:  
 Bull. Med. 1944, II, 1 R.A.M.C.
- Jeansm, Gunders:  
 Science (New York) 99, 21 (1944)
- Jeffrey und Thomson:  
 J. am. med. News 122, 1917 (1943)
- Joslin:  
 Klin. Wschr. 32, 505 (1943)
- Keefer:  
 Klinik u. Praxis 1, 1 (1946)
- Kiese:  
 Dtsch. Gesundheitswesen 1, 161 (1946)
- Knöll:  
 J. Bact. 44, 469 (1942)
- Kocholatz:  
 Zbl. Bakt. (Origin.) I, 49, 660 (1918)
- Landsteiner und Raubitschek:  
 Science 100, Nr. 2595
- Lewis:  
 Brit. med. J. 1945, I, 000
- McIntosh, Drysdale:  
 J. Bact. 43, 645 (1942)
- McKee und Rake:  
 Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 51, 275 (1942)

- Maclean:  
McPhilamy und McKee:  
May und Floyer:  
Meads, Harris, Samper,  
Finland:  
Mejo Cheffe Hobby:  
Milner:  
Morgan, Christie, Rox-  
burgh:  
Mowless:  
Munk:  
Nicholson und Anderson:  
Ortner und Carter:  
Ory, Meads und Finland:  
Osborne:  
Penicillinbericht im Krieg:  
Peterson und Vermehren:  
Plattner:  
Pulverstaft:  
Rammelkamp und Bradley:  
Rammelkamp und Helm:  
Rammelkamp und Keefer:  
Raubitschek und Russ:  
Reid:  
Rieken:  
Roberts u. a.:  
Robertson:  
Robinson:  
Robinson und Wallace:  
Ronald, Chriche, Garrod:  
Ross, Burke, McLondon:  
Roxburgh:  
Sammelbericht:  
Sanders:  
Schuler:  
Srinivasa:  
Sternberg, Turner:  
Stieglitz:  
Thormann:  
Vermillye:  
Vincent und Vincent:  
Waksmann:  
Wallenfels:  
Wettstein:  
Wettstein und Adam:  
Wülker:  
Wilkins und Morris:  
Wilson:  
Wire und Pillsburg:  
Wolf:  
J. Path. Bact. 43, 472 (1937)  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 53, 247  
(1943)  
Brit. med. J. 1946, I, 907  
New engl. J. Med. 1944  
Science 96, 20—97, 205  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 1943  
Brit. med. J. 1944, II, 175  
Brit. med. J. 1944, I, 515  
Brit. med. J. 1944, I, 517  
Therapie der Gegenwart, H. 1 (1946)  
J. am. med. Assoc. 1945  
Brit. Rev. 4, 165 (1938)  
J. am. med. Assoc. 1945  
Lancet 247, 407 (1944)  
Lancet 2, 142  
Arch. Pharm. org. Chem. 51, (101,) 109, 161  
(1944)  
Experim. (Zürich) I/6 (1945)  
Lancet 2, 341, 18/9 (1943)  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 51, 95  
(1942)  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 53, 30  
(1943)  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 54, 31  
(1943)  
Am. J. med. Sci. 205, 342 (1943)  
Zbl. Bakt. (Origin.) I, 48, 114 (1909)  
J. Bact. 29, 215 (1935)  
Schweiz. med. Wschr.  
J. biol. Chem. 147, 47 (1943)  
Brit. med. J. 1944, I, 319  
J. Pharm. exp. Ther. 17, 70 (1943)  
Science 98, 329 (1943)  
Brit. med. J. 1944, I, 513  
Am. med. Assoc. Bull. 129, Nr. 5 (1945)  
Brit. med. J. 1944, I, 524  
Nature 156 (Dezember 1945)  
Lancet 1, 44 (1946)  
Schweiz. med. Wschr. 73, 63 (1945)  
Nature 134, 83  
J. am. med. Assoc. 1945  
Science 1944, 247  
Schweiz. Apoth.-Ztg. 82, 181 (1944)  
J. am. med. Assoc. 1945  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (New York) 55, 162  
(1944)  
Soc. Sci. 43, 51 (1937)  
Soc. Sci. 50, 421 (1940)  
Chemie 58, 1—24 (1945)  
Schweiz. med. Wschr. 74, 617 (1944)  
Ciba-Broschüre 1946  
Schweiz. med. Wschr. 28, 616 (1945)  
J. Bact. 46, 311 (1943)  
Nature 153, 590 (1944)  
Nature 154, 578 (1944)  
Nature 152, 475 (1943)  
Proc. Roy. Soc. Med. 37, 491 (1944)  
Arch. Otolaryng. H. 40 (1944)









